

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1941

THESE

N° 335

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

par

Pierre BRETON

Interne des Hôpitaux de Paris

Né le 7 Avril 1913, à Paris.

LA RÉACTION
LYMPHATIQUE PÉRIPORTALE
DANS LA GENÈSE
DE L'ICTÈRE CATARRHAL

(Contribution à l'étude de l'hépatite interstitielle)

Travail de la clinique médicale de l'Hôpital Saint-Antoine

Président : M. LOEPER, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, Rue Deparcieux, 29
1941

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1941

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

par

Pierre BRETON

Interne des Hôpitaux de Paris

Né le 7 Avril 1913, à Paris.

LA RÉACTION
LYMPHATIQUE PÉRIPORTALE
DANS LA GENÈSE
DE L'ICTÈRE CATARRHAL

(Contribution à l'étude de l'hépatite interstitielle)

Travail de la clinique médicale de l'Hôpital Saint-Antoine

Président : M. LOEPER, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, rue Deparcieux, 29
1941

I. — PROFESSEURS

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutiques générales	BAUDOUIN
Pathologie médicale	PASTEUR-VALLERY- RADOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LEVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	LOEPER.
Hygiène et clinique de la première enfance	RATHERY.
Clinique des maladies des enfants	LEREBOULLET.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	NOBECOURT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	LAIGNEL-LAVASTINE
Clinique des maladies du système nerveux	GOUGEROT.
Clinique des maladies infectieuses	GUILLAIN.
	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CUNEO.
	GOSSET.
	GREGOIRE.
Clinique ophtalmologique	LENORMANT.
Clinique urologique	VELTER.
	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LEVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	HARVIER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre Duval.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte ..	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	Clovis VINCENT.
Clinique de neuro-chirurgie	N...
Assistance Médico-sociale	HAZARD.
	MULON.
Professeurs sans chaire	OLIVIER.
	SANNIE.
	VERNE.
	LAUBRY.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.		MM.	
AMELINE	Pathologie chirurgicale.	GIROUD	Histologie.
BARIETY	Pathologie médicale.	HAGUENAU	Pathologie médicale.
BERNARD (Etienne).	Pathologie médicale.	HALPHEN	Oto - rhino - laryngologie.
BESANÇON (Justin).	Hydrologie.	JOANNON	Hygiène.
BONNET	Bactériologie.	LACOMME	Obstétrique.
BOULANGER	Chimie.	LANTUEJOUL	Obstétrique.
BOULIN	Pathologie médicale.	LAVIER	Parasitologie.
BROUET	Pathologie médicale.	LELONG	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.	LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
CACHERA	Pathologie médicale.	LENEGRE	Pathologie médicale.
CORDIER	Anatomie.	Mlle J. LEVY	Pharmacologie.
COSTE	Pathologie médicale.	MARCHAL	Pathologie médicale.
COUVELAIRE (Roger).	Urologie.	MENEGAUX	Pathologie chirurgicale.
DELARUE	Anatomie pathologique.	MOLLARET	Pathologie médicale.
DELAY	Pathologie médicale.	MOUQUIN	Pathologie médicale.
DEGREZ (H.)	Physique.	PATEL	Pathologie chirurgicale.
DESOILLE	Médecine légale.	PETIT - DUTAILLIS.	Pathologie chirurgicale.
DIGONNET	Obstétrique.	RENARD	chirurgicale.
DOGNON	Physique.	RICHET	Ophtalmologie.
FEVRE	Pathologie chirurgicale.	SENEQUE	Physiologie
FUNCK - BRENTANO.	Pathologie chirurgicale.		Pathologie chirurgicale.
GALLIARD	Parasitologie.	SICARD	Pathologie chirurgicale.
GARCIN	Pathologie médicale.	SOULIE	Pathologie médicale.
Mlle GAUTHIER-VILLARS,	Anatomie pathologique.	SUREAU	Obstétrique.
DE GENNES	Pathologie médicale.	TURPIN	Pathologie médicale.
		WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.		MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.	HUGUENIN	Anatomie pathologique.
BUSQUET	Pharmacologie.	LE LORIER	Obstétrique.
CHAILLEY-BERT.	Physiologie.	NEVEU-LEMAIRE.	Parasitologie.
GUENIOT	Obstétrique.	PIEDELIEVRE	..Médecine légale.
HEITZ-BOYER	Pathologie chirurgicale.	VAUDESCAL	Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE ..	Clinique médicale	BASSET	Clinique chirurgicale
BRULE		BROCQ	
CATHALA		CADENAT	
CHABROL		FEY	
CHEVALLIER ...		GATELLIER	
CONZELOT		de GAUDART ..	
DUVOIR		d'ALLAINES ..	
EASTINEL		LEVEUF	
LAROCHE (G.) ..		MOULONGUET ..	
LIAN		MOURE	
MOREAU		QUENU	
REZARY			

MM.	
EGALLE	Clinique obstétricale.
METZGER	
PORTES	
VIGNES	

V. — CHARGES DE COURS

CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

AUX MIENS

A MES AMIS

A HENRI BOURGIN

Externe des Hôpitaux

En souvenir du 24 avril 1939.

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE
MONSIEUR LE PROFESSEUR MAURICE LOEPER

Professeur de Clinique Médicale à la Faculté
Membre de l'Académie de Médecine
Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine

A MON MAÎTRE
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ ETIENNE CHABROL
Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR ROBERT DEBRE

Professeur de Clinique Médicale des Enfants
à la Faculté de Médecine de Paris

Membre de l'Académie de Médecine

Médecin de l'Hôpital des Enfants-Malades

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ GEORGES MARCHAL

Médecin de l'Hôpital Tenon

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ

DE GAUDART D'ALLAINES

Chirurgien des Hôpitaux

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

STAGE :

1931 MONSIEUR LE PROFESSEUR CH. ACHARD.

1932 MONSIEUR LE PROFESSEUR P. DUVAL.

(In memoriam).

MONSIEUR LE PROFESSEUR N. FIESSINGER.

EXTERNAT :

1933 MONSIEUR LE PROFESSEUR R. GREGOIRE.

1934 MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ G. MARCHAL.

1935 MONSIEUR LE PROFESSEUR P. LEREBoullet.

INTERNAT :

1937 MONSIEUR LE DOCTEUR P.-P. LEVY.

MONSIEUR LE DOCTEUR P. NICAUD.

1938 MONSIEUR LE DOCTEUR CH. FLANDIN.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ G. MARCHAL.

1939 MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ ET. CHABROL.

1940 MONSIEUR LE PROFESSEUR M. LOEPER.

1941 MONSIEUR LE PROFESSEUR R. DEBRE.

A MES MAITRES

MONSIEUR LE DOCTEUR FERRAND (*In memoriam*)

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ M. LELONG
Médecin des Hôpitaux

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ A. LEMAIRE
Médecin des Hôpitaux

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ P. SOULIE
Médecin des Hôpitaux

MONSIEUR LE DOCTEUR J. MOUSSOIR
Médecin des Hôpitaux

MONSIEUR LE DOCTEUR L. MICHON
Chirurgien de l'Hôpital Saint-Louis

MONSIEUR LE DOCTEUR J. HEPP
Chirurgien des Hôpitaux

MONSIEUR LE DOCTEUR F. LEPAGE
Accoucheur des Hôpitaux

A MES COLLEGUES D'INTERNAT

LA RÉACTION LYMPHATIQUE PÉRIPORTALE DANS LA GENÈSE DE L'ICTÈRE CATARRHAL

INTRODUCTION

Au niveau des viscères, à côté des lésions des tissus nobles, du parenchyme, il convient d'étudier les altérations du tissu de soutien. Il est constitué par l'armature conjonctive des organes, leurs vaisseaux, artères, veines lymphatiques, enfin les éléments réticulo-endothéliaux, représentation locale d'un vaste système dont nous commençons seulement à entrevoir les importantes fonctions.

Nous voudrions étudier ici certains aspects de l'atteinte mésenchymateuse au niveau du foie dans diverses affections qui frappent cet organe, en particulier dans l'ictère catarrhal.

La tendance actuelle est de faire de l'hépatite parenchymateuse la lésion fondamentale, indispensable et suffisante, de nombreuses maladies du foie. C'est ainsi que l'ictère catarrhal est intégré de plus en plus nettement dans le cadre de l'hépatite aiguë par les défenseurs de cette théorie, que parallèlement l'hépatite avec ses poussées évolutives domine la conception anatomo-clinique des cirrhoses.

La réunion de travaux épars dans la littérature médicale, le rappel de conceptions anatomiques trop vite oubliées, l'apport de certains faits anatomo-cliniques nouveaux seront les points principaux de notre étude. Celle-

ci portera sur l'aspect de la participation du tissu interstitiel aux grands processus inflammatoires qui touchent le foie, d'abord dans le domaine de l'ictère catarrhal, puis dans celui des cirrhoses et d'autres variétés d'hépatites chroniques.

En nous défendant de conclusions trop hâtives, il nous semble qu'il faille faire une place importante aux altérations mésenchymateuses dans ces affections. Il s'agit plus ici que de banales lésions d'accompagnement et leur rôle dans la genèse de certains symptômes, de l'ictère en particulier, mérite d'être envisagé.



Notre maître le Professeur LOEPER qui nous a donné l'idée et les éléments de ce travail a bien voulu nous conseiller d'étudier ces affections sous l'angle de l'atteinte mésenchymateuse. Qu'il nous soit permis de lui en exprimer ici notre respectueuse gratitude à laquelle s'ajoute celle d'avoir bénéficié à la fois de son enseignement, de la bienveillance de son accueil et des ressources de son service et de ses laboratoires. C'est en développant ses suggestions que nous tenterons de montrer l'importance et les modalités de l'inflammation du tissu interstitiel dans les hépatites.

Nous avons commencé l'étude des maladies du foie et du tube digestif dans ce même hôpital Saint-Antoine sous la direction du Professeur Agrégé CHABROL; nous sommes heureux de lui dire ici nos bien sincères remerciements pour l'empreinte profonde qu'il a marquée sur notre formation dans ce domaine par son enseignement où l'observation au lit du malade et le travail au laboratoire se complètent harmonieusement.

Il nous tient particulièrement à cœur d'associer à ces sentiments de reconnaissance ceux qui se sont penchés

sur nous avec tant de science et de dévouement dans les heures tragiques, au Professeur Agrégé DE GAUDART d'ALLAINES et au Professeur Agrégé MARCHAL; qu'ils trouvent ici l'assurance de notre filial attachement.

PREMIERE PARTIE

CONCEPTION MODERNE DE L'ICTERE CATARRHAL

C'est dans l'ictère catarrhal que nous nous efforçons de pousser le plus loin ce problème, mais avant d'étudier cette affection sous l'angle de l'hépatite interstitielle, il nous paraît indispensable de la définir aussi exactement que possible dans sa position actuelle.

I) CLINIQUE

Ce sont sans nul doute ses caractères cliniques qui le définissent le mieux : — une phase préictérique, fébrile ou non, est marquée par un état saburral de la langue, quelques nausées, des douleurs épigastriques, la diarrhée ou la constipation, tous symptômes qui cèdent au moment où apparaît l'ictère. Les douleurs prennent parfois à cette période une intensité suffisante pour simuler une crise d'appendicite ou faire parler de colique hépatique.

L'ictère est le symptôme capital, le seul qui caractérise l'affection à la période d'état car tous les troubles

de la période pré-ictérique ont disparu quand la jaunisse est venue colorer téguments et muqueuses. Les urines, diminuées de volume, sont hautes en couleur, les matières fécales plus ou moins décolorées. Le prurit, la bradycardie sont des symptômes beaucoup plus inconstants qu'il n'était classique de le dire.

Le foie est de volume normal ou à peine tuméfié; la constatation d'une splénomégalie, toujours discrète, est exceptionnelle.

Après quinze à vingt jours d'ictère, souvent annoncé par la recoloration des selles, survient la crise. Celle-ci est définie par l'installation d'une polyurie avec décharge des chlorures et de l'azote. Depuis longtemps CHAUFFARD puis ACHARD et LOEPER ont montré que cette crise devait être considérée comme un argument en faveur de l'origine infectieuse ou toxique de l'ictère catarrhal. Parallèlement la jaunisse marque par sa disparition, rapide dans la plupart des cas, le terme de l'évolution morbide. Il est juste d'insister sur l'importance de l'asthénie dont se plaignent les convalescents, de la persistance chez eux d'une certaine fragilité pendant des semaines ou des mois.

Dans les dernières années, le schéma classique de l'ictère catarrhal s'est enrichi de quelques symptômes; nous reviendrons longuement sur la possibilité de voir survenir à la période pré-ictérique des manifestations urticariennes, articulaires ou migraineuses. L'étude de ces accidents a conduit quelques auteurs à défendre la théorie de la nature allergique, anaphylactique de l'atteinte hépatique dans l'ictère catarrhal.

Tel est l'aspect rapidement décrit de l'affection qui nous intéresse; nous ne croyons pas inutile de l'avoir rappelé car seuls ses caractères cliniques permettent de lui donner sa place exacte dans la nosologie des ictères. Sous les noms variés d'ictérus simplex, de cœnictère apyréti-

que, d'ictère commun que lui donne TROISIER, sous le vocable plus universellement employé d'ictère catarrhal nous retrouvons la même description; c'est sur ce seul critère de l'aspect clinique que nous nous sommes appuyés pour accepter dans son cadre les observations que nous utiliserons dans ce travail. Qu'il nous soit permis de regretter la fréquente insuffisance de détails cliniques dans de nombreuses publications; une telle imprécision interdit d'utiliser nombre de cas mieux étudiés sous l'angle de la biologie ou de l'histo-pathologie que sous celui de la clinique.

L'étude des variantes symptomatiques de l'affection nous paraît inutile au cours de cet exposé et nous renvoyons aux descriptions qui en ont été données dans la thèse de DUPUY.

A ne considérer que l'abondance des travaux sur ce sujet, peu de questions semblent aussi discutées et encore imprécises que celle de la nature de l'ictère catarrhal, de sa physio-pathologie. Pendant longtemps, la rareté des constatations anatomiques dans une affection constamment bénigne a constitué la meilleure excuse à ces incertitudes. Avec la multiplication des biopsies hépatiques au cours d'interventions chirurgicales, nos acquisitions anatomo-pathologiques deviennent plus nombreuses, plus précises et permettent de serrer de plus près le problème.

II) RAPPEL DES MULTIPLES THEORIES PATHOGENIQUES

Avant d'étudier les lésions du tissu interstitiel dans l'ictère catarrhal, il est indispensable de reprendre les diverses interprétations qui ont été données en moins d'un siècle du déterminisme de cette affection. Les deux grande théories de l'obstruction des voies biliaires d'une part, de la lésion hépatique d'autre part se succèdent puis réapparaissent sous des noms variés, des descriptions chaque fois plus précises, tandis que le mécanisme de l'ictère est de mieux en mieux étudié.

Parallèlement médecins et physiologistes envisagent le problème de la biligenèse, discutent sur le siège de la formation du pigment biliaire, notion fondamentale pour qui veut expliquer l'ictère par l'hépatite.

De même que ce grand débat reste ouvert, de même nous voyons toujours s'affronter les deux théories opposées de l'obstruction des voies biliaires et de la lésion parenchymateuse de la glande hépatique et le problème, sans cesse repoussé, ne se trouve jamais définitivement résolu.

A) LA CHOLEDOCITE HISTORIQUE.

Le grand précurseur de la théorie rétentionniste est VIRCHOW qui constate en 1858 et en 1864 l'obstruction de la portion terminale du canal cholédoque. L'œdème de la muqueuse cholédocienne, parfois associé à quelques hé-

morragies interstitielles, une concrétion muco-épithéliale à l'embouchure duodénale du conduit constituent un obstacle suffisant au cours de la bile. La dilatation cholédocienne sus-jacente confirme l'obstruction. Cette théorie du « bouchon muqueux » est adoptée par BUDD, par VULPIAN, par DIEULAFOY. Vers la fin du siècle dernier le catarrhe, l'inflammation ictérigène des voies biliaires sont à la mode; ils reçoivent une éclatante confirmation, semble-t-il, dans les travaux expérimentaux et cliniques de GILBERT et ses élèves sur l'angiocholite ascendante.

La conception de l'ictère catarrhal est alors très simple : l'inflammation digestive, la gastro-duodénite depuis longtemps décrite par BROUSSAIS et par STOKES, se propagent de haut en bas par voie canaliculaire aux voies biliaires extra et intra-hépatiques. GILBERT et GIRODE en donnent la preuve bactériologique —; DUPRÉ constate l'identité lésionnelle sur les muqueuses biliaire et intestinale —; à sa suite, CHARRIN et ROGER, GILBERT et ses élèves réalisent expérimentalement l'ictère par angiocholite. Décrite par DOMINICI sous le nom d'« espace portite », elle permet d'expliquer certains ictères avec rétention incomplète et persistance de la stercobiline fécale. Dans d'autres cas la localisation du processus inflammatoire sur les voies biliaires extra-hépatiques réalise l'ictère catarrhal par cholédocite, avec sténose complète du cholédoque et décoloration des matières. Une confirmation valable semblait avoir été donnée de la réalité de cette cholédocite par EPPINGER; il publie en 1908 les résultats de l'autopsie d'une jeune fille qui s'était suicidée au neuvième jour d'une jaunisse et chez laquelle l'obstruction de l'extrémité inférieure du conduit biliaire principal répondait à la fois du tableau clinique et de la dilatation du foie en amont.

B) L'HEPATITE HISTORIQUE.

C'est vers la même époque que cette théorie de l'inflammation des voies biliaires, de l'origine rétentionnelle de l'ictère simple se trouva violemment critiquée à l'aide d'arguments dont certains sont péremptoirs, mais d'autres peuvent nous paraître à l'heure actuelle discutables. Quoi qu'il en soit, la thèse de l'hépatite va désormais gagner du terrain puis régner en maîtresse absolue.

Déjà en 1887, HEITLER incriminait la dégénérescence parenchymateuse du foie dans l'ictère catarrhal, mais l'heure était plus favorable aux idées de VIRCHOW et de Gilbert et cette opinion ne trouve point de partisan. Il faut attendre CHAUFFARD, les travaux de WIDAL et de son école pour voir la notion d'hépatite prendre corps et s'imposer.

C'est d'abord la thèse d'ABRAMI qui réfute la théorie de l'infection ascendante dans les ictères infectieux et catarrhaux pour donner la priorité à l'infection par voie sanguine et noter déjà l'existence d'altérations hépatiques au cours de ses recherches expérimentales.

Par ailleurs, les arguments anatomiques se multiplient pour montrer dans bien des observations l'intégrité des voies biliaires extra et intra-hépatiques et l'atteinte importante et diffuse de la cellule du foie. Remarquons toutefois qu'il s'agit ici d'ictères infectieux assez graves pour avoir entraîné la mort. De telles observations, pour démonstratives qu'elles soient, ne peuvent être utilisées lorsqu'il s'agit de l'ictère catarrhal; d'autre part la spirochétose ictéro-hémorragique était alors ignorée et leur lecture laisse à penser que cette affection à tropisme électif pour les parenchymes hépatique et rénal doit être incriminée dans certaines d'entre elles. Il n'en reste pas

moins vrai que le mérite de ces travaux anatomiques a été d'attirer l'attention sur la possibilité de voir l'ictère en dehors de toute angiocholite intra-hépatique, de rencontrer cette même angiocholite à des degrés variables et souvent très intenses dans les maladies infectieuses en l'absence de tout ictère; les descriptions de ROGER et GARNIER sur les lésions hépatiques dans l'érysipèle et la scarlatine sont particulièrement intéressantes à cet égard.

A ce rejet de la cholécite et de l'angiocholite, il fallait joindre des arguments positifs. La spirochétose ictérigène vient d'acquérir son autonomie et de se dégager du même coup du cadre confus des ictères infectieux; elle apporte aussi avec GARNIER et REILLY, ses constatations histologiques : la lésion est parenchymateuse, respecte les voies biliaires. Il est facile d'admettre par analogie qu'il en est de même dans les autres ictères infectieux et même dans l'ictère catarrhal.

Autre argument donné en faveur de l'hépatite, la rétention biliaire dissociée au profit des pigments est largement étudiée par LEMIERRE et BRULÉ dans l'ictère catarrhal. Pour ces auteurs qui assignent à la bilirubine et aux sels biliaires une origine extra-hépatique, cette dissociation dans leur excrétion implique un trouble glandulaire, une viciation profonde du métabolisme de la cellule parenchymateuse hépatique.

De son côté, EPPINGER apporte l'appui des constatations histologiques chez quatre soldats morts de blessure par balle au cours d'une épidémie d'ictère : un processus dégénératif difus, avec nécrose de certaines cellules de la travée de Remak, constitue la lésion anatomique responsable de l'ictère catarrhal.

Ardemment défendue, l'hypothèse de l'hépatite est bientôt admise par nombre d'auteurs.

C) POSITION ACTUELLE DE LA PATHOGENIE DE L'ICTERE CATARRHAL.

Les deux thèses de la cholédocite et de l'hépatite parenchymateuse s'affrontent toujours et la conception de ces deux mécanismes différents s'enrichit d'acquisitions nouvelles qui viennent plaider en faveur de l'un ou de l'autre.

1) L'HEPATITE PARENCHYMATEUSE

Telle qu'elle est décrite par FIESSINGER, CHIRAY, BRULE, s'appuie sur un ensemble harmonieux d'arguments.

a) *Les bases modernes de l'hépatite.*

Elles sont d'ordre clinique, biologique et anatomique.

Arguments cliniques

Parmi ceux-ci nous ne ferons que signaler l'absence habituelle d'hépatomégalie, la fréquence de la dissociation pigmento-cholalique, auxquelles BRULÉ donne une grosse valeur. Il semble bien prouvé que ce phénomène d'excrétion dissociée soit mieux interprété en faisant intervenir la notion de rupture du cycle entéro-hépatique. Notre maître le Professeur Agrégé CHABROL, avec BÉNARD et GAMBILLARD a bien montré que cette dissociation se voyait même dans les ictères par rétention au bout d'un certain temps d'évolution. M. LABBÉ et DOUMER, grâce à leur épreuve de cholalurie provoquée, ont pu vérifier que cette dissociation n'était qu'apparente, due à la disparition des sels biliaires de l'organisme. Un métabolisme différent de la bilirubine et de l'acide cholalique suffit à rendre compte de ces faits sans qu'il soit nécessaire de

faire intervenir une altération fonctionnelle de la cellule noble du foie.

Aujourd'hui encore l'identité séméiologique entre l'ictère catarrhal et la forme catarrhale de la spirochétose ictérigène ou des ictères toxiques est considérée comme un argument de valeur. Il est impossible d'admettre que ces deux facteurs, le spirochète d'une part, le toxique d'autre part agissent autrement dans leurs formes bénignes que dans leurs formes graves dans lesquelles les lésions parenchymateuses dégénératives sont manifestes.

Les défenseurs de l'hépatite parenchymateuse voient encore dans la fragilité si marquée que laisse après lui l'ictère catarrhal une preuve supplémentaire de l'atteinte du tissu noble seule capable d'expliquer l'équilibre instable de ces convalescents.

TROUSSEAU déjà avait l'habitude de réserver le pronostic dans cette affection si régulièrement bénigne. Pour MURCHINSON elle laisse « un souvenir qu'on garde toute sa vie ». ROSSLE, EPPINGER, MJASSNIKOW insistent sur la possibilité de voir l'évolution se terminer tragiquement dans un tableau d'atrophie aiguë ou subaiguë du foie. FIESSINGER, étudiant ces faits et ceux de récides sur un mode péjoratif, parle de cataphylaxie due à la fragilité de la cellule hépatique après la première atteinte morbide; l'épuisement des réserves cellulaires, la vulnérabilité des cellules nouvellement formées en répondraient. SCHIFF et PAULSON pensent pouvoir mesurer l'importance de l'altération fonctionnelle résiduelle de la convalescence par le retard à l'excrétion de la bilirubine injectée.

Il est aisé de convenir avec ces auteurs qu'une telle fragilité implique plus l'atteinte de la cellule noble que celle du tissu de soutien.

Arguments biologiques.

Certaines épreuves fonctionnelles hépatiques montrent d'emblée des modifications profondes au cours de l'ictère catarrhal et conduisent à admettre la réalité de l'hépatite parenchymateuse. Les plus utilisées interrogent les traversées de l'eau et des hydrates de carbone.

Le trouble profond du métabolisme de l'eau est le plus évident. Rappelons l'oligurie de la période ictérique, la crise urinaire de la convalescence. L'épreuve de la diurèse provoquée de VAQUEZ et Jules COTTET permet de bien étudier l'importance et la précocité de ces perturbations; elle montre l'oligurie, le retard à l'élimination, l'inversion du rythme d'élimination et de la courbe des densités. BRULÉ et Jean COTTET, reprenant l'étude de cette épreuve, voient dans ses résultats la preuve d'une atteinte générale de l'organisme plus que celle d'une atteinte hépatique.

Le métabolisme des hydrates de carbone est profondément altéré dans la grande majorité des ictères catarrhaux : c'est dans la règle à l'étude de la traversée du galactose que l'on s'adresse pour mesurer cette altération.

L'épreuve de BAUER, première en date, est encore très en faveur en Allemagne et dans les pays anglo-saxons; récemment SCHIFF et SENIOR insistent sur sa valeur pour différencier l'ictère aigu, toxique ou infectieux, de l'ictère par obstruction, extra-hépatique. En France, c'est sous la forme de l'épreuve des concentrations galactosuriques fractionnées qu'elle est utilisée après les remarquables travaux de FIESSINGER, THIÉBAUT et DIERYCK. L'abondance de l'élimination du galactose dans les urines des deux premiers échantillons est l'aspect très caractéristique de cette épreuve dans l'ictère catarrhal. Pour FIESSINGER et ses élèves, pour de nombreux auteurs en France comme à l'étranger, il existe un parallélisme

parfait entre les troubles de la galactopexie et les lésions histologiques de l'hépatite parenchymateuse dans ses diverses variétés.

Deux remarques s'imposent toutefois : d'une part l'épreuve de la galactosurie peut être normale avec des atteintes hépatiques diffuses et intenses; dans de tels cas, il est nécessaire de postuler avec FIESSINGER, THIÉBAUT et ALBOT la qualité, la valeur des lésions histologiques de l'hépatite, d'admettre l'existence d'altérations morphologiques profondes de la cellule du foie sans conséquence fonctionnelle grave et à l'opposé d'altérations moins évidentes dont le retentissement serait infiniment plus sérieux.

D'autre part il est apparu que certains résultats para-
doxaux devaient être liés à une modification de l'absorption intestinale ou de l'élimination rénale du galactose. CHIRAY et ses collaborateurs se sont intéressés à cette question et ont été conduits à faire intervenir quelques correctifs à l'épreuve de galactosurie provoquée : courbe parallèle d'hyperglycémie provoquée, épreuve du fonctionnement rénal. Or, à côté de l'intestin et du rein, le pancréas et les autres glandes endocrines qui concourent à la régulation du métabolisme des sucres, les tissus eux-mêmes, musculaires en particulier, ne doivent pas être sans influencer sur la traversée de l'organisme par le galactose. Pour ces raisons il ne nous semble pas que l'épreuve de galactosurie provoquée, pour intéressante qu'elle soit dans sa portée pratique, puisse d'une manière absolue témoigner en faveur de l'hépatite parenchymateuse dans l'ictère catarrhal.

Arguments anatomiques.

Depuis les autopsies classiques d'EPPINGER, le dossier des constatations anatomiques s'est considérablement enrichi : quelques autopsies, des biopsies faites au

cours d'interventions chirurgicales, plus récemment avec deux auteurs danois P. IVERSEN et K. ROHOLM, des ponctions du foie permettent une étude d'ensemble des modifications hépatiques dans l'ictère catarrhal.

L'interprétation donnée de ces lésions par la plupart des auteurs constitue l'argument princeps en faveur de l'hépatite parenchymateuse. La lecture des relations anatomiques de KLEMPERER, KILIAN et HEYD, de SCHRUMPF, sont déjà classiques. A celles plus récentes de LENÈGRE, ALBOT et DUPUY, de DUPUY rapportant dans sa thèse une observation de TZANCK, de BARBER et OSBORN sont venus s'ajouter les enseignements fournis par les ponctions de foie des médecins danois. IVERSEN et ROHOLM, décrivent leur technique, dérivée de la ponction à l'aiguille suivie d'étalement, de l'hépatogramme tel que l'utilisent en France P.-E. WEIL et FIESSINGER, puis rapportent les résultats histologiques de trente-huit « biopsies-aspirations » pratiquées dans vingt-six cas d'ictère catarrhal. Leurs conclusions sont fort voisines de celles précédemment émises et sont venues appuyer de nouveau la thèse de l'hépatite aiguë parenchymateuse.

Que les examens soient précoces, du cinquième au douzième jour de l'ictère, ou tardifs, après le trentième jour dans les formes prolongées, seule la réaction inflammatoire et la prolifération conjonctive lorsqu'elles existent, se présentent sous des aspects différents: nous aurons à revenir sur ces faits.

Par contre les lésions parenchymateuses revêtent un aspect remarquablement univoque :

L'hépatite respecte l'architecture générale du lobule; elle est toutefois diffuse, faite de foyers de taille variable de nécrose cellulaire, à maximum centro-lobulaire. La clarification cellulaire est l'aspect le plus habituel de cette nécrose; les cellules sont volumineuses, inégales, à

limites floues. Les noyaux présentent des degrés variables de dégénérescence allant du gonflement nuageux à la *car-yolyse* et à la *pycnose*; certaines cellules sont à plusieurs noyaux. Par ailleurs les cellules de la zone périphérique du lobule présentent par endroit l'aspect tassé, foncé, de la dégénérescence homogène atrophique.

Le résultat de ces lésions est une dislocation discrète mais constante de la travée de Remak. Une prolifération des cellules de Kuppfer est presque toujours notée; dans certaines coupes où la nécrose cellulaire va jusqu'à la destruction, la réaction kuppferienne est surtout intense au niveau de ces foyers.

De même que l'exploration chirurgicale a montré, dans les cas où elle a été pratiquée, l'intégrité des voies biliaires extra-hépatiques, de même l'histologie montre dans les espaces portes des canaux biliaires intacts. Autour des éléments de ces espaces, diffusant plus ou moins loin à l'intérieur du lobule, certains protocoles histologiques décrivent la *réticulose*, la prolifération conjonctive, l'infiltration inflammatoire de cellules rondes et de leucocytes.

Telle est l'image classique habituellement décrite dans l'ictère catarrhal. Elle n'est pas sans évoquer par son caractère d'hépatite dégénérative centro-lobulaire et diffuse les lésions d'atrophie jaune aiguë du foie de ROKITANSKI et FRERICHs. Ne voyons-nous pas l'aggravation de l'ictère catarrhal se faire au cours de son évolution ou dans une reprise, la coexistence dans certaines épidémies de cas d'ictère catarrhal et d'ictère grave (BERGSTRAND, TROISIER), l'importante perturbation des épreuves fonctionnelles hépatiques dans une affection en apparence si bénigne. De tels arguments cliniques, épidémiques et biologiques sont rapprochés par bien des auteurs d'une similitude histologique frappante; elle per-

met de décrire les lésions de l'ictère catarrhal comme celle d'une « atrophie aiguë du foie en miniature ».

ROSSLE, EPPINGER, CAROLI insistent sur certains aspects qu'ils décrivent sous les noms d'« inflammation séreuse », d'« œdème du foie ». Nous reverrons les arguments d'ordre clinique et biologique que les auteurs étudient parallèlement à ces manifestations histologiques pour en tirer d'intéressantes déductions concernant la pathogénie de l'ictère catarrhal.

b) *Le mécanisme de l'ictère par hépatite.*

Il ne suffit point pour affirmer l'hépatite diffuse dans l'ictère catarrhal d'en réunir les preuves cliniques, biologiques et anatomiques, il faut encore montrer comment à la faveur de cette lésion les composants de la bile se trouvent dérivés des voies normales de leur excrétion vers le milieu sanguin ou lymphatique. De multiples interprétations ont été données du mécanisme de cette dérivation.

Il y a une trentaine d'années, WIDAL et ses élèves, constatant les insuffisances de la théorie angiocholitique, font appel à un trouble fonctionnel de la cellule hépatique pour expliquer l'ictère. Celle-ci perd son pouvoir excréteur normal de la bilirubine et de l'acide cholalique du sang vers les voies biliaires; rappelons que, pour ces auteurs, pigments et sels biliaires ont une formation extra-hépatique, la cellule de la travée n'intervenant pas dans le processus sécrétoire de ces substances. La tendance actuelle est de voir la formation de la bilirubine se faire au niveau du système réticulo-endothélial, principalement de sa portion hépatique, les cellules de Kuppfer; on peut alors admettre que la cellule hépatique perd la capacité de déplacer le pigment biliaire de ces cellules vers le canalicule biliaire ou de l'excréter lorsqu'elle l'a absorbé; la constatation de thrombus biliaires intracellulaires au

cours de l'ictère plaiderait en faveur de cette manière de voir.

Il s'agit plus, lorsqu'on veut faire intervenir un tel acte glandulaire, d'hypothèses difficilement vérifiables que de faits bien certains et la préférence va aux théories plus directement mécaniques. Certaines d'entre elles en arrivent même à faire intervenir un acte de rétention simple dans la partie toute supérieure de l'arbre biliaire, une rétention intra-hépatique qui ne se différencie que par son siège de l'obstruction de la voie biliaire principale extra-hépatique.

Dislocation trabéculaire.

HANOT, le premier en 1895, a décrit une véritable rupture de la continuité de la travée hépatique qui met en communication directe le canal biliaire et la région péri-capillaire sanguine et conditionne ainsi la cholémie. EPPINGER admettait lui aussi la réalité de cette dislocation trabéculaire dans ses premières descriptions de l'ictère catarrhal par hépatite. FIESSINGER en a repris l'étude histologique en montrant ces « communications canaliculo-interstitielles » créées au niveau de dilatations monili-formes, fragiles, du canalicule biliaire. L'atrophie de certaines cellules de la travée hépatique à côté d'autres toujours intactes conditionnent ces ectasies et ces ruptures.

Nous retrouvons la même altération étudiée dans divers ictère d'origine hépatique, catarrhal ou autres, par CAROLI, ALBOT, plus récemment ROHOLM et IVERSEN.

Thrombose biliaire canaliculaire.

Sa description initiale remonte aux travaux de STADELMANN sur la pléiochromie en 1882, complétés par ceux d'EPPINGER (1903), de GILBERT et CHABROL (1909). FIESSINGER en a donné avec C.-M. LAUR une excellente étude où il décrit les images de cholo-thrombose intra et sur-

tout extra-cellulaire qu'il a obtenu par l'intoxication à la toluyène-diamine. Une série de recherches expérimentales le conduisent à admettre la possibilité de cette obstruction microscopique lorsque la cholestase ou l'hémolyse s'associent à un processus d'hépatite dégénérative. Il en décrit quelques exemples anatomo-cliniques dans certains ictères chroniques par rétention et, avec OLIVIER et ALBOT, dans la cirrhose de Hanot.

Dans les examens histologiques d'ictères catarrhaux, la cholo-thrombose intracellulaire est signalée dans certaines des biopsies de WESSEL, dans le cas de LENEGRE, ALBOT et DUPUY. Extra-cellulaire siégeant dans les capillaires biliaires, elle n'a encore été observée que par SCHLEGEL et dans certaines des biopsies-aspirations de ROHOLM et IVERSEN.

Inflammation séreuse.

C'est à ROSSLE que nous devons la description de la distension des espaces virtuels de DISSE par une exsudation riche en albumine entre les cellules hépatiques et les parois des capillaires. Responsable de l'ictère, elle évolue habituellement vers la résolution et c'est l'évolution cyclique de l'ictère catarrhal. Mais sa résorption par voie lymphatique est beaucoup plus difficile que ne serait celle d'un œdème banal, non inflammatoire; si elle ne se fait pas, c'est l'atrophie jaune aiguë et l'ictère grave; reste-t-elle incomplète, le tissu cicatriciel apparaît et le premier stade d'une cirrhose est réalisé.

EPPINGER, avec ses collaborateurs, a longuement repris l'étude de la « seröse Entzündung ». L'existence à la phase préictérique de symptômes d'intoxication alimentaire conduit à incriminer un processus toxique. Expérimentalement l'allyl-amine, le formiate d'allyl reproduisent au niveau du foie le tableau de l'inflammation séreuse; la paroi des capillaires, sous cette influence, est

devenue perméable non plus seulement au plasma mais aux albumines sériques. Avec cette variété de substances toxiques, l'inflammation séreuse prédomine à la périphérie du lobule; avec l'histamine chez le chien, le maximum est centro-lobulaire.

EPPINGER donne quelques arguments biologiques qui lui permettent d'incriminer un tel processus au cours de l'ictère catarrhal. Ce sont les mêmes modifications qu'il a constatées chez le chien intoxiqué par l'histamine: la diminution de la masse sanguine circulante par épaissement du sang est signée par la polyglobulie, l'absence de modification parallèle du taux des protéines sanguines montre qu'il y a eu exsudation albumineuse en même temps que plasmatique.

A vrai dire, ces stigmates ne se verraient que dans les « formes graves ». EPPINGER décrit encore en faveur de cette thèse une augmentation de l'élimination du galactose après injection de trois-quarts de milligramme d'histamine quarante-cinq minutes après l'absorption du sucre. Cette élévation n'existe pas dans les ictères mécaniques et lorsqu'elle est constatée, traduit une augmentation de l'inflammation séreuse du foie.

Dans la conception de ROSSLE et d'EPPINGER, l'ictère est dû à la compression des voies biliaires par la distension des espaces lymphatiques. EPPINGER localise plus exactement la compression au niveau de l'« ampoule précapillaire ». Formée par réunion des capillaires biliaires de travées voisines, elle est drainée par un petit conduit qui traverse l'espace porte et se jette dans le canal biliaire. Cette petite dilatation est un point de plus grande fragilité, en contact intime avec les espaces lymphatiques, véritables « tendon d'Achille du foie » selon l'expression d'ASCHOFF.

Sans nier l'importance de la dislocation trabéculaire, EPPINGER et avec lui nombre d'auteurs font une large

part à l'inflammation séreuse dans la pathogénie de l'ictère, manifestation locale d'une intoxication générale à point de départ digestif.

Cette théorie n'a pas été sans soulever certaines critiques: difficulté de retrouver la distension de l'espace de DISSE (thèse de VARAY) — interprétation des aspects décrits comme un œdème cellulaire qui ne serait qu'une image d'hyperfonctionnement physiologique (FIESSINGER).

Œdème du foie.

Nous avons vu que certains auteurs, CAROLI en particulier, ont décrit dans l'ictère catarrhal un œdème de la cellule hépatique et ont été ainsi conduits à édifier leur théorie anaphylactique. A vrai dire celle-ci s'appuie, à côté des constatations anatomiques, sur des arguments expérimentaux et cliniques plus intéressants.

Avec PRIBAM, avec CAROLI, il faut rappeler l'observation d'ictère sérique de FLANDIN et PASTEUR VALLERY-RADOT, la théorie anaphylactique de l'ictère catarrhal déjà avancée par MARCOU MUTZNER en 1925. Par des injections répétées de blanc d'œuf au cobaye, MARTIN et CROIZAT ont produit des lésions parenchymateuses importantes à maximum péri-portal. Plus complètes encore sont les expériences récentes de WEATHERFORD sur le chien; dans un premier stade de « choc primaire », l'anaphylaxie à l'ovalbumine produit une distension par la lymphe entre l'endothélium sinusoidal et le parenchyme, fort voisine de l'« inflammation séreuse » de ROSSLE. Dans un deuxième stade, ce sont des lésions plus considérables, à maximum centro-lobulaire, de gonflement, d'œdème cellulaire.

L'altération du parenchyme hépatique par le choc anaphylactique semble bien une réalité. Il est intéressant de rapprocher ces faits des manifestations d'ordre anaphylactique qui, nous l'avons vu, ont été observées à la

phase pré-ictérique de l'ictère catarrhal. Contemporaines des prodromes gastro-intestinaux, elles cèdent brusquement quand apparaît l'ictère et évoquent une « métastase fluxionnaire ».

L'urticaire, déjà connue depuis les observations de FRERICHs et de d'ASTROS, est étudiée de nouveau par MARCOU MUTZNER, FIESSINGER, CAROLI et FERROIR. Parfois les rashes préictériques, signalés par BERTHEUX constituent de véritables équivalents urticariens. Ou bien ce sont les arthralgies, des phénomènes articulaires plus ou moins intenses mais passagers (GRAVES, STRISOWER). Dans un même ordre d'idées, CAROLI a réuni plusieurs observations de migraine pré-ictérique.

De tels faits ont pu conduire à rapprocher théorie anaphylactique et théorie de l'inflammation séreuse; un toxique, proche parent de l'histamine ou de l'allyl-amine d'origine gastro-intestinale, conditionne dans un premier temps les manifestations urticariennes, arthralgiques ou migraineuses. Puis son champ d'action se déplacerait brusquement pour se localiser au niveau du foie et y déterminer l'ictère.

Notre Maître le Professeur LOEPER préfère voir dans l'ictère catarrhal une maladie d'ordre infectieux. Certes, cette infection présente une phase gastro-intestinale capable de produire des substances toxiques voisines des imidazols et responsables des manifestations fluxionnaires pré-ictériques; nettement inflammatoire, l'atteinte hépatique est plus directement liée à l'infection et il est difficile d'admettre l'existence d'un intermédiaire chimique dans la détermination des lésions hépatiques.

2) LA CHOLEDOCITE.

Pendant longtemps, la faveur grandissante de l'hépatite ictérogène vint éclipser la notion de cholédocite. Dans

les dix dernières années nous la voyons réapparaître invoquée dans certains cas d'ictères catarrhaux que l'hépatite ne saurait expliquer. Reprenant les enseignements de VIRCHOW et de GILBERT, CHABROL, HARVIER, BRULE attribuent certains ictères aigus de type catarrhal à un état pathologique des voies biliaires. Boris KLOTZ a groupé dans sa thèse les arguments que les techniques modernes ont permis de verser à l'actif de cette conception. LOEPER et COTTET en ont repris l'étude sous la dénomination expressive d'ictères bénins par rétention.

Parmi les constatations opératoires, seules doivent être retenues les dilatations de la vésicule et des voies biliaires rencontrées dans quelques cas. ROVSING trouve, par exemple, à l'intervention chez une femme atteinte d'ictère infectieux un gros foie, la vésicule et le cholédoque dilatés: le drainage biliaire est suivi d'une guérison rapide et complète.

Plus que les constatations anatomiques, les résultats du drainage biliaire viennent appuyer la théorie de la cholédocite: drainage médical, indirect, du tubage duodénal ou drainage idéal que réalise la cholécystostomie.

C'est dans certains ictères catarrhaux prolongés que les tubages duodénaux répétés en série ont été suivis de la régression de la jaunisse. BRULE, avec Jean COTTET, et HAMBURGER, HARVIER, avec ANTONELLI, rapportent plusieurs observations de cet ordre et concluent à la cholédocite, probablement localisée à la partie inférieure, terminale du conduit.

Plaident encore dans le même sens les observations dans lesquelles une cholécystostomie ou un drainage cholédocien provoquent d'emblée l'écoulement d'une bile abondante, épaisse et foncée qui va s'éclaircir progressivement tandis que l'ictère disparaît. Parfois au bout de plusieurs jours la fistule se tarit brusquement, les selles se recolorent au moment où la perméabilité cholédo-

cienne se rétablit sous l'influence du drainage (cas de SCHLEGEL par exemple). Ou bien la sténose cholédocienne ne cède pas ; qu'un obstacle survienne à la dérivation biliaire externe et l'ictère réapparaît ; il faut plus, un drainage trans-vatérien, une anastomose bilio-digestive pour supprimer définitivement tous les troubles.

C'est encore dans les cas où un drainage biliaire externe la permet que l'angiocholégographie vérifie la sténose cholédocienne : dilatation des voies biliaires, absence de passage de la substance opaque dans le duodénum.

Et même lorsque la sténose cholédocienne est incomplète, ne s'accompagne point de dilatation, peut-être ne faut-il pas rejeter complètement la cholédocite. Il ne s'agit dans l'ictère catarrhal que d'une suppression partielle de la sécrétion biliaire ; la sonde d'Einhorn permet presque toujours d'obtenir une petite quantité de bile dans le liquide duodénal. Notre Maître le Professeur agrégé CHABROL nous a souvent mis en garde contre le raisonnement qui tendrait à assimiler toute rétention biliaire à celle que l'on peut voir, progressive, absolue et définitive au cours du néoplasme pancréatique. Dans la cholédocite, l'inflammation diffuse des voies biliaires intra-hépatiques, la distension du foie par la cholestase sont parties prenantes à côté de l'obstruction incomplète des grosses voies dans le mécanisme de l'ictère.

L'ictère par cholédocite ne releverait pas d'un mécanisme univoque et plusieurs facteurs, isolés ou intriqués peuvent en rendre compte. Après VIRCHOW, avec ROVSING, DUFOUR, M. LABBE, le fameux bouchon muqueux est remis en honneur. Ou bien c'est la paroi du canal cholédoque qui se tuméfie et crée l'obstacle sous l'influence de l'inflammation. Pour d'autres encore, le sphincter d'Oddi peut être par sa fermeture spasmodique, un facteur de rétention. Un simple trouble fonctionnel, une

dyskinésie des voies biliaires peuvent en être responsables (HORTOLOMEI et PAVEL, MOULONGUET) ou bien le spasme est la première manifestation d'une lésion organique, la cholédoco-oddite rétractile de DEL VALLE et DONOVAN.

Dans l'ordre de la cholédocite, l'adénite du pédicule hépatique, l'inflammation péritonéale localisée du hile ont été signalées accessoirement.

Les partisans de l'hépatite parenchymateuse diffuse ont critiqué les arguments qui constituent pour d'autres une preuve très certaine de l'obstacle cholédocien.

Leur principale objection porte sur la fréquence relative de ces faits: la cholédocite, disent-ils, revendique à bon droit nombre de jaunisses mais celles-ci se présentent en clinique sous l'aspect d'une lithias cholédocienne; par contre elle ne peut être incriminée seule, à l'exclusion de l'hépatite dégénérative, que dans un fort petit nombre de cas méritant par leur aspect clinique le nom d'ictère catarrhal. L'absence d'hépatite est alors signée par la réponse normale de l'épreuve de galactosurie provoquée. Les auteurs allemands, avec ADLER, l'utilisent selon la technique de BAUER et estiment la forme catarrhale de l'ictère par lésions des voies biliaires à une relative fréquence (7 % des ictères catarrhaux). En France où la méthode des concentrations fractionnées décèle avec une beaucoup plus grande sensibilité l'atteinte diffuse du parenchyme hépatique, FIESSINGER, CHIRAY et leurs élèves ne reconnaissent à la cholédocite qu'un rôle très accessoire.

Certains arguments donnés en faveur de cette dernière ne seraient pas formels, l'efficacité du drainage biliaire par exemple pourrait être portée aussi bien à l'appui de la cholédocite que de l'hépatite. Il peut paraître cependant, comme l'a fait remarquer B. KLOTZ, que l'action curatrice de la dérivation externe d'une sécrétion sur la

lésion dégénérative d'un parenchyme est pour le moins discutable.

Pour certains auteurs, la participation des voies biliaires au tableau d'un ictère catarrhal est secondaire à l'hépatite, comme l'atteinte d'un canal excréteur est un fait constant au cours de l'inflammation d'un parenchyme glandulaire. C'est ainsi que BERARD et MALLET-GUY interprètent les images de minceur filiforme du canal cholédoque fournies par l'angiocholégaphie dans deux cas d'ictères infectieux du type catarrhal. De même CHIRAY avec ALBOT et BOSQUET, plus récemment avec MASCHAS et DUPUY font la même hypothèse lorsqu'il s'agit d'expliquer l'absence d'injection du cholécyste par le tétraïode, de bile B au tubage duodénal au cours de l'ictère catarrhal et restent convaincus de la réalité de l'hépatite parenchymateuse.

La *pancréatite* a d'abord été défendue par CARNOT sous la forme d'une angio-pancréatite dans l'ictère catarrhal. Pour elle plaident certains faits cliniques, anatomiques et biologiques. CARRIE décrit l'épigastralgie basse, sus-ombilicale, constante à la phase pré-ictérique même dans les formes atténuées et rappelle l'importance de l'amaigrissement, de l'asthénie consécutive. Les quelques constatations anatomiques de MAY, de LOEPER et SOULIE chez un malade opéré par RICHE sont bien peu nombreuses pour entraîner la conviction.

Plus importants sont les arguments biologiques fournis par le dosage de l'activité lipasique et trypsinique du suc duodénal retiré par tubage. Quelques réserves ont été formulées par FRIESSINGER et PHOCAS sur la valeur des chiffres bas obtenus; une telle diminution serait expliquée par l'absence de sels biliaires dans le duodénum. Malgré ces critiques, les résultats de O. VEILL, de PAVEL,

FLORIAN et RADVAN, de BOLGERT, de LOEPER et SOULIE conduisent à admettre la fréquence très grande d'une déficience nette de la sécrétion pancréatique au cours de l'ictère catarrhal.

Est-ce à dire qu'il faille voir dans la pancréatite un facteur de compression cholédocienne, de rétention biliaire ? Notre Maître le Professeur LOEPER conclut à l'étude qu'il a donnée de ces faits au rôle accessoire de l'obstacle mécanique à côté du rôle beaucoup plus important de l'hépatite et se trouve conduit à parler d'une « hépato-pancréatite légère ictérigène ».

3) LA CHOLANGIE

Terme de passage entre les deux théories de l'atteinte des voies biliaires et de l'hépatite parenchymateuse, c'est presque uniquement en Allemagne que la cholangie a été étudiée à la suite de NAUNYN. Dès 1919, il note sa parenté avec l'angiocholite intra-hépatique de GILBERT et la décrit comme une lésion inflammatoire d'origine toxique ou infectieuse localisée au niveau des fins canalicules biliaires intra-lobulaires.

Même en Allemagne cette théorie n'est pas admise par tous et pour EPPINGER il ne s'agit que d'une lésion exceptionnelle. En 1929, il en rapporte cependant un cas d'ictère infectieux fébrile à bacille paratyphique B avec épreuve de la galactosurie négative au cours duquel l'intervention a été pratiquée. L'examen histologique permettait de conclure à la cholangie en l'absence de tout signe d'hépatite parenchymateuse. UMBER ne partage pas l'opinion d'EPPINGER et, reprenant avec HEINE la conception de NAUNYN, voit dans la cholangie une cause très fréquente d'ictère catarrhal. Il fait toute fois remarquer en 1932 au Congrès de Wiesbaden qu'il ne peut y avoir de barrière bien nette entre théorie cholangiogène et

théorie de l'hépatite parenchymateuse: les derniers canaux biliaires intra-hépatiques, siège de la cholangie, sont limités par les cellules même de la travée hépatique.

La même année, ADLER fixe la fréquence de la cholangie à 7 % environ des ictères catarrhaux et rapporte un nouveau cas de forme prolongée: la galactosurie est négative, contrôlée par la mesure de la glycémie pendant l'épreuve. Comme UMBER il indique que la cholangie peut se compliquer de l'atteinte parenchymateuse ou évoluer parallèlement à celle-ci. La notion de cholangie a, pour ces auteurs, une importance très grande; l'ictère est lié à un mécanisme rétentionnel contre lequel il faut lutter par le drainage que réalisent soit les injections intra-veineuses de déhydrocholate de soude, soit l'intervention chirurgicale.

DEUXIEME PARTIE

L'HEPATITE INTERSTITIELLE DANS L'ICTERE CATARRHAL

Ayant étudié la position actuelle du problème pathogénique si discuté de l'ictère catarrhal et montré que l'unanimité était loin d'être réalisée entre les diverses conceptions, nous pouvons entreprendre l'étude de l'hépatite interstitielle dans cette affection.

Il est habituel aujourd'hui de la considérer comme un syndrome clinique parfaitement défini, relevant d'altérations anatomiques multiples. C'est ainsi qu'EPPINGER, pour enlever à la définition de la maladie toute orientation pathogénique parle de « soi-disant ictère catarrhal » (sogenannten ikterus catarrhalis). CHIRAY et son élève DUPUY, dans sa thèse, comme la majorité des auteurs pensent qu'il faut accepter sous ce vocable une entité clinique répondant

— soit à l'hépatite, avec ses stigmates biologiques, dans la majorité des cas.

— soit à une inflammation angio-cholédocienne, beaucoup plus rare.

Une observation d'ictère catarrhal, avec biopsie hépatique, recueillie à la Clinique Médicale de l'hôpital Saint-Antoine nous a montré une importante réaction inflam-

matoire interstitielle et notre Maître le Professeur LOEPER nous a conseillé d'en faire le point de départ du présent travail. Nous avons été ainsi conduit à rechercher l'importance de l'hépatite mésenchymateuse dans les travaux déjà publiés sur l'ictère catarrhal. La comparaison avec notre observation nous permettra de tracer l'aspect histologique de cette hépatite interstitielle, — d'en discuter le rôle, qu'elle soit isolée ou associée aux autres altérations déjà invoquées : hépatite parenchymateuse, angiocholite, cholédocite, pancréatite, — enfin d'apprécier son importance dans le mécanisme physio-pathologique de l'ictère.

Nous pourrions chercher également à approfondir notre connaissance du schéma anatomo-pathologique de cette affection. Il est malheureusement peu probable que cette étude sous cet angle purement lésionnel permette de résoudre le problème de l'ictère catarrhal. A notre sens, celui-ci n'est pas anatomo-clinique mais par essence étiologique; c'est plus aux disciplines pastoriennes qu'il convient de se soumettre qu'à la méthode à laquelle Laennec a donné son nom, pour résoudre l'énigme d'une si curieuse affection. N'avons-nous pas déjà l'exemple de la spirochétose ictérigène, affection depuis longtemps connue et décrite, qui n'a pris toute son individualité et son ampleur qu'après la découverte d'INADA et IDO ?

Tout plaide dans l'étude de l'ictère catarrhal en faveur de son origine infectieuse: caractère épidémique, début souvent fébrile, allure cyclique. Dans les dernières années, deux faits viennent encore appuyer cette manière de voir que soutient notre Maître le Professeur LOEPER. C'est d'abord la relation par R. et W. JUNET, de Genève, d'un cas de transmission de l'ictère catarrhal par voie sanguine à la faveur d'une transfusion. Les deux jaunisses, cliniquement identiques, sont annoncées par des troubles digestifs qui apparaissent dès le lendemain de

la transfusion chez le donneur, vingt-trois jours après celle-ci chez le receveur, une femme atteinte de purpura hémorragique aigu. D'autre part, Th. ANDERSEN étudiant l'hépatite ictérigène du porc constate le parallélisme entre les épidémies de cette épizootie et celles d'ictères catarrhaux au Danemark. Il obtient la transmission de porc à porc par absorption de foies de porcs ictériques et réussit même à provoquer l'apparition de la maladie chez l'animal en lui faisant ingérer le suc duodénal d'un homme atteint d'hépatite ictérigène aiguë typique. Plus récemment le même auteur réalise le passage de la maladie au porc par injection intra-veineuse de sang d'hommes ou de porcs atteints.

Mais de tels arguments ne sauraient emporter la conviction et seule l'identification du virus permettra dans l'avenir de trancher le débat.

I) OBSERVATION

Voici l'exposé des faits qui ont servi de base à notre étude, l'observation d'un cas d'ictère catarrhal telle qu'elle a été publiée par MM. LOEPER, BERGERET, LEBRET et GEORGIADÉS.

Il s'agissait d'une jeune femme d'une trentaine d'années, jusque-là bien portante, entrée dans notre service le 6 juin 1940 pour un ictère doré tout à fait caractéristique, visible sur la peau, les muqueuses, les conjonctives, avec urines très foncées et rares et selles décolorées. L'ictère avait été précédé depuis le 19 mai d'une éruption maculeuse de la grosseur d'une tête d'épingle sur les bras et sur le corps mais respectant la face et en général isolée et aussi de douleurs dans les membres, spécialement marquées la nuit.

L'éruption est prurigineuse et, dans les derniers jours de son évolution, s'accompagne de nausées, d'inappétence. Toutes ces manifestations prodromiques éruption, arthralgies, troubles digestifs disparaissent dès l'installation de la jaunisse qui ne fut marquée ni par une élévation thermique ni par des douleurs dans l'hypocondre droit.

A l'examen, l'abdomen est souple. Le foie, sensible nettement sinon douloureux, dépasse les côtes de trois travers de doigts. La rate n'est appréciable ni à la palpation ni même à la percussion.

La tension est à 11,5-7,5, le pouls à 68.

Le temps de coagulation et le temps de saignement sont de 5 minutes.

La fièvre est nulle. Les urines sont rares, 750 grammes et contiennent des sels biliaires et des pigments en abondance.

Deux dosages de l'urée du sérum, pratiqués à dix jours d'intervalle donnent respectivement des chiffres de 0 gr. 51 et de 0 gr. 35 au litre. Les réactions sérologiques de la syphilis sont négatives ainsi que le séro-diagnostic de la spirochétose ictéro-hémorragique.

Une épreuve de galactosurie provoquée donne le 10 juin les chiffres suivants :

	Volume	Concentration	Quantité éliminée
8 h. à 10 h.	115 cc.	11 ‰	1 gr. 27
10 h. à 12 h.	80 cc.	traces	traces
12 h. à 20 h.	135 cc.	0	0
20 h. à 8 h.	320 cc.	0	0
			1 gr. 27

Un tubage qui ramène une certaine quantité de bile, élimine l'oblitération cholédocienne et permet de mesurer l'activité lipasique du liquide duodénal.

Tubage duodénal (17 juin 1940). Dosage de la lipase par la méthode de CARNOT et MAUBAN.

	Volume	Activité lipasique
Bile A.	27 cc.	16
Bile B.	23 cc.	18

La maladie continue son cours pendant deux semaines, sans fièvre, avec un ictère qui s'accroît. L'élimination urinaire après être restée stationnaire aux alentours d'un demi-litre par jour croît légèrement. Le 22 juin, la température s'élève, sans angine, sans foyer pulmonaire, sans troubles intestinaux.

Une numération globulaire fournit des chiffres normaux ne montrant ni anémie marquée ni déséquilibre leucocytaire.

Globules rouges: 4.010.000	Polynucléaires neutrophiles.	69
Globules blancs: 3.300	Polynucléaires éosinophiles.	2
Hémoglobine: 80 %	Grands mononucléaires	5
	Moyens mononucléaires	10
	Lymphocytes	14

A l'occasion de cette ascension thermique, craignant une rétention, une cholécystite ou une cholangite, nous prions le Docteur BERGERET de vouloir bien pratiquer une cholécystostomie de drainage.

Il intervient le 26 juin (trentième jour de la jaunisse) sous anesthésie locale et protoxyde d'azote et fait les constatations suivantes: le foie, volumineux, est uniformément augmenté de volume, lisse, régulier, de consistance ferme, de couleur brun-vert. La vésicule n'est pas distendue et contient une bile noirâtre; le canal cholédoque est de calibre normal. Une infiltration œdémateuse entoure le canal cystique et le pédicule hépatique. Une cholécystostomie à la sonde de Pezzer et une biopsie du foie, prélevée sur le bord antérieur du lobe droit, à distance de la vésicule, terminèrent

cette intervention. Notons que la bile prélevée dans la vésicule, foncée, fluide, ne contient à l'examen microscopique que quelques hématies et de rares leucocytes, quelques cristaux de cholestérol, aucun microbe.

Les suites opératoires sont simples. L'écoulement de bile donne 250 grammes le premier jour, puis il se stabilise dès le deuxième jour de l'opération aux environs de 125 grammes. La bile s'éclaircit peu à peu. Les selles se recolorent rapidement. A partir du 17 juillet se produit une véritable crise urinaire. L'ictère diminue progressivement d'intensité.

Le 26 juillet, la bile est recueillie de quatre en quatre heures et permet la constatation d'une alternance bilio-muqueuse.

De 8 heures à 20 heures : 45 cc. de mucus jaune clair.

De 20 heures à 8 heures : 90 cc. de bile ambrée, chamois clair.

Une angiocholégaphie par injection de Ténébryl est pratiquée le 29 juillet et montre l'intégrité absolue de l'appareil biliaire. La vésicule, le cystique, l'hépatique et sa bifurcation s'injectent bien. Le cholédoque est de calibre normal (3 à 4 mm.). Le passage du liquide opaque dans le duodénum est abondant.

La sonde vésiculaire est enlevée le 1^{er} août et la fistule se ferme très rapidement.

Une galactosurie pratiquée le 5 août donne les chiffres suivants :

	Volume	Concentration	Quantité éliminée
8 h. à 20 h.	500 cc.	1,94 ‰	0 gr. 97
10 h. à 12 h.	230 cc.	0	0
12 h. à 20 h.	160 cc.	0	0
20 h. à 8 h.	750 cc.	0	0

La malade sort guérie le 10 août, en excellent état.

Biopsie. — Sur les coupes colorées à l'hématéine-éosine les espaces portes font une tache très apparente. Sur leurs bords de nom-

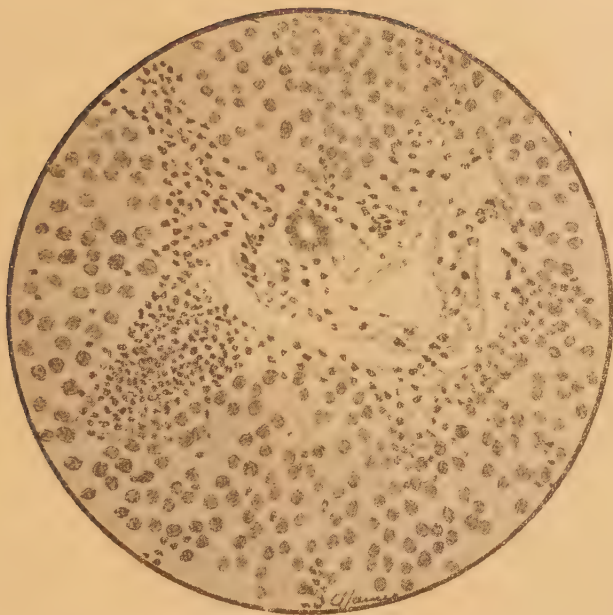


Fig. I. — Biopsie hépatique. — Mme B...

Coupe N° 1. — Infiltration inflammatoire et prolifération collagène au niveau et à la périphérie d'un espace porte. Un canalicule biliaire parfaitement normal. Noter l'intégrité des cellules hépatiques qui se présentent avec le même aspect normal sur toute l'étendue de la coupe.

breux leucocytes, quelques-uns polynucléaires, la plupart plasmocytiques, lymphocytaires ou histiocytaires, dessinent dans le tissu conjonctif des traînées qui vont à l'assaut du lobule voisin mais restent cantonnés à sa périphérie et pénètrent à peine dans son intérieur. Les artères et les veines de l'espace sont intactes, nullement épaissies et perméables, les canaux biliaires de chaque espace absolument sains, sans catarrhe, sans desquamation ni oblitération d'aucune sorte.

Dans les lobules hépatiques, à peine quelques granulations graisseuses, quelques rares cellules en dégénérescence homogène atrophique. Dans certaines des cellules trabéculaires existent des images de granulations biliaires, à l'exclusion de toute cholo-thrombose intra-canaliculaire. Dans l'ensemble, la coloration de toutes les cellules est parfaite, à la périphérie aussi bien qu'au centre du lobule.

Dans tous les espaces portes la prolifération des fibres collagènes, leur transformation en fibroblastes constituent une sclérose jeune; celle-ci est nette surtout au centre des espaces, entourant vaisseaux et canaux biliaires. Elle débute seulement à la périphérie, là où siège avec son maximum d'intensité l'infiltration inflammatoire. Comme celle-ci, la sclérose suit les émanations de l'espace porte dans les interstices interlobulaires.

Les coupes à l'orcéine montrent que la sclérose est comme précédée par la réticulose. Là où les leucocytes atteignent le lobule, les fibrilles sont abondantes, serrées, anormalement développées, mais elles se limitent à cette région restreinte si l'on en excepte une discrète prolifération de la réticuline autour des veines centrolobulaires.

Sur les coupes traitées à l'acide osmique, dans tout le lobule, les cellules de Kuppfer sont très apparentes, exubérantes et montrent une réaction indiscutable.



Fig. II. — Biopsie hépatique. — Mme B..

Coupe N° 2. — Coloration à l'orceïne montrant la prolifération de la réticuline au niveau des travées conjonctives inter-lobulaires et des espaces portes.

II. — CARACTERES PARTICULIERS DE L'OBSERVATION

Les constatations histologiques semblent à nos yeux expliquer quelques particularités de notre observation.

D'une part, en effet, nous pouvons remarquer que cet ictère mérite à bon droit le qualificatif de catarrhal dans le sens de critère clinique que nous lui voyons donner aujourd'hui; bien des éléments plaideraient même pour de nombreux auteurs en faveur de l'atteinte diffuse du parenchyme hépatique :

— précession d'un érythème urticarien et d'arthralgies à côté des troubles digestifs habituels de la période pré-ictérique;

— évolution cyclique terminée par une crise urinaire;

— résultats du tubage duodénal montrant la persistance d'une discrète sécrétion biliaire.

D'autre part, certains signes plaident au contraire en faveur de la rétention:

— l'épreuve de la galactosurie provoquée est négative;

— cliniquement le prurit, l'hépatomégalie, l'intensité de la chlorurie et surtout de la cholalurie sont des arguments en faveur de la rétention.

— Enfin si rétention il y a, elle est intra-hépatique; nous en avons la vérification par l'histologie et par l'intégrité évidente des voies biliaires extra-hépatiques.

C'est à la suite de l'intervention chirurgicale qu'est survenue la guérison; si elle a permis des constatations de première importance, son rôle curateur fut moins évident.

Certains de ces points tels que l'urticaire et les arthralgies, les résultats de la galactosurie, l'état des voies biliaires extra-hépatiques méritent de retenir plus longuement l'attention.

1°) En effet, à côté des troubles digestifs habituels, l'érythème urticarien et les arthralgies de la période pré-ictérique apparentent notre cas aux observations de CAROLI, de la thèse de STOOPEN. Les manifestations d'ordre anaphylactique leur ont permis de défendre l'hypothèse d'une hépatite allergique, d'un œdème du foie, pour expliquer l'ictère qui les remplace brusquement. Nous préférons expliquer seulement les arthralgies et l'urticaire comme les manifestations de décharge d'histamine, de bases imidazoliques. Les nombreux travaux de notre Maître le Professeur LOEPER et de son école sur ce sujet nous ont bien fait connaître l'importance considérable des substances toxiques à action vasculaire; elles sont probablement formées ici à la faveur des troubles digestifs de la période pré-ictérique, à moins que ces mêmes troubles, si voisins de l'intoxication alimentaire dans leur expression clinique, ne relèvent de l'action digestive du même facteur chimique; il faut alors admettre que celui-ci est apporté directement de l'extérieur ou plutôt formé dans l'organisme par le processus infectieux initial.

Par contre, l'agression hépatique ne nous paraît point relever d'un mécanisme toxique mais bien directement de l'infection. Elle peut avoir un rôle, il est vrai, par son atteinte cellulaire diffuse qui l'empêche de jouer son rôle de résorption, d'arrêt des substances histaminiques qui lui arrivent par le courant de la veine porte.

2°) Un des points les plus importants de notre observation est la négativité de l'épreuve de galactosurie provoquée aussi bien pour la quantité globale éliminée, selon

la technique de BAUER, que du point de vue des concentrations fractionnées proposées par FIESSINGER, THIEBAUT et DIERYCK. Nous ne pouvons nous empêcher de rapprocher ce fait de l'absence de toute altération diffuse et marquée du parenchyme hépatique.

3°) Et pourtant il y a tout lieu de rejeter ici l'hypothèse d'une rétention cholédocienne. A l'intervention les voies biliaires extra-hépatiques sont normales, non dilatées, perméables, libres de tout calcul (notons accessoirement la présence d'une infiltration lymphangitique discrète du hile et du pédicule hépatique).

L'angiocholégaphie est venue renforcer ces constatations en montrant la parfaite intégrité de l'arbre biliaire. L'étude du fonctionnement fistulaire dans les suites opératoires montre encore cette intégrité; la légère alternance bilio-muqueuse que nous avons observée porte sur de petites quantités de bile excrétée et ne constitue qu'un phénomène physiologique, fort différent des grandes alternances bilio-muqueuses étudiées par BERARD et MALLET-GUY dans le cadre des hypermucogénies par stase vésiculaire.

Enfin, la fermeture rapide et facile de la fistule est le dernier élément en faveur du fonctionnement parfait des voies biliaires principale et accessoire.

III. — LES LÉSIONS D'HEPATITE INTERSTITIELLE DANS L'ICTERE CATARRHAL

Nous avons pensé qu'il était utile de rechercher dans le matériel d'étude anatomique de plus en plus étendu de l'ictère catarrhal quelle place pouvait être faite à l'hépatite mésoenchymateuse.

1) Dans la majorité des cas (cinq biopsies, une autopsie, les biopsies aspirations des auteurs danois), c'est à titre accessoire qu'elle est notée à côté des lésions dégénérative évidentes, diffuses, du parenchyme hépatique. La première place est donnée à celles-ci par les auteurs lorsqu'il s'agit d'interpréter le mécanisme de l'ictère.

— L'observation de KLEMPERER, KILIAN et HEYD concerne un ictère catarrhal prolongé; précédé par une éruption urticarienne, un œdème fugace, l'ictère est accompagné d'une légère tuméfaction du foie, sensible à la pression. L'intervention, une cholécysto-gastrostomie, pratiquée après un mois d'ictère, a été suivie de guérison.

La biopsie a montré, à côté d'une hépatite parenchymateuse diffuse, la prolifération des cellules de Kuppfer, l'épaississement de la réticuline et du tissu conjonctif périlobulaire, l'infiltration des espaces portes par des polynucléaires et des lymphocytes.

— Nous avons déjà cité l'observation d'EPPINGER concernant une jeune fille atteinte d'ictère catarrhal et qu'il interprète en faveur de l'inflammation séreuse. A côté d'une hépatite dégénérative de la périphérie du lobule présentant quelques caractères spéciaux, la biopsie montrait une dilatation considérable des espaces portes et de la zone adjacente des lobules infiltrés par des lymphocytes.

— C'est à titre tout à fait accessoire que SCHRUMPF

décrit dans une biopsie d'ictère catarrhal pratiquée au huitième jour de l'évolution d'une infiltration périportale de polynucléaires. La dégénérescence centro-lobulaire, associée à quelques images de cholo-thrombose intra-cellulaire, à la réticulose, constitue le caractère dominant de son observation.

— Un an plus tard, en 1933, GASKELL rapporte l'autopsie d'un sujet mort accidentellement au troisième jour d'un ictère catarrhal survenu au cours d'une épidémie. Là encore le compte rendu histologique affirme l'hépatite parenchymateuse signée par la présence de cellules hépatiques turgescents, irrégulières, à noyaux mal colorés; mais GASKELL note l'importance de l'inflammation des espaces portes et des espaces interlobulaires, infiltrés de polynucléaires et de lymphocytes tandis que les canaux biliaires sont intacts.

— En 1939, DUPUY, dans sa thèse sur l'ictère catarrhal, rapporte deux nouvelles observations ayant donné lieu à un contrôle biopsique. La première concerne un malade de TZANCK présentant au cours d'une syphilis secondaire un ictère du type catarrhal avec galactosurie fortement positive. L'intervention est pratiquée le cinquième jour et fut suivie de guérison. C'est toujours l'hépatite parenchymateuse diffuse aiguë qui retient l'attention: cellules en état de clarification diffuse, surtout dans la zone moyenne du lobule, dégénérescence homogène atrophique et cellules d'aspect hyperplasiques à plusieurs noyaux dans la zone moyenne du lobule, dégénérescence homogène atrophique et cellules d'aspect hyperplasiques à plusieurs noyaux dans la zone centro-lobulaire, il y a également prolifération des cellules de Kuppfer, prolifération de la réticuline qui, partant des cornes des espaces portes, vient entourer les cellules hépatiques. Dans le compte rendu histologique G. ALBOT et DUPUY notent expressément l'importante infiltration des espaces portes

par des cellules mononucléaires autour de la veine porte, de l'artère hépatique et du canal biliaire.

— La seconde de ces observations, rapportée ailleurs par LENEGRE, ALBOT et DUPUY concerne un ictère catarrhal prolongé avec chiffres élevés de l'élimination galactosurique. Après neuf semaines d'évolution, l'intervention est décidée et la guérison succède à la cholécystostomie pratiquée. La biopsie montre une infiltration minime des espaces portes par quelques mononucléaires, une prolifération très nette de leur atmosphère conjonctive; le tissu collagène tend, et parfois même parvient, à réunir entre eux les espaces portes voisins; l'hépatite dégénérative centro-lobulaire est évidente.

— Les résultats publiés en 1939 par ROHOLM et IVERSEN grâce à leur procédé de biopsie-aspiration présentent un grand intérêt, la relative bénignité de cette intervention leur ayant permis de multiplier les observations histologiques et parfois même de les répéter chez un même malade. Nous avons fait déjà plusieurs allusions à leur travail et ne manquerons pas d'en rapporter ici les importants résultats. Comme leurs prédécesseurs, ils rapportent l'ictère catarrhal à l'hépatite parenchymateuse, à un trouble fonctionnel cellulaire par hépatite aiguë bénigne; toutefois, et aussi bien dans les examens précoces, vers le dixième jour de l'ictère, que dans les examens tardifs entre le trentième et le trente-cinquième jour, ils notent la discrétion des altérations parenchymateuses; elles sont centro-lobulaires, tandis que la structure lobulaire est conservée; en certains points, quelques cellules plus altérées réalisent des foyers dégénératifs plus accentués. La prolifération des cellules de Kupffer, la congestion des vaisseaux au niveau des espaces intertrabéculaires, quelques thrombus biliaires intra-caniculaires et intra-cellulaires sont constatés. Nous nous attarderons plus longuement sur l'étude donnée

par les auteurs danois de la réaction conjonctive. Au dixième jour, et même avant cette date, les espaces portes sont le siège d'une infiltration considérable de cellules inflammatoires, de mononucléaires ressemblant aux lymphocytes, de quelques polynucléaires; cette infiltration diffuse autour des espaces portes et s'éparpille à l'intérieur du lobule entre les cellules trabéculaires. Dans les espaces, les conduits biliaires sont parfaitement normaux, même lorsqu'ils sont entourés par l'infiltration de cellules inflammatoires. Vers la fin de la cinquième semaine, les auteurs décrivent un nouvel aspect des lésions: aucune modification notable n'est constatée quant à l'atteinte parenchymateuse et à la prolifération kuppferienne; l'infiltration cellulaire des espaces portes est en voie de régression; c'est maintenant au développement du tissu conjonctif qu'il est donné d'assister.

Son siège de plus grande intensité correspond à celui de l'inflammation lymphoïde qui l'a précédé, au niveau des espaces portes; de là la prolifération collagène s'étend entre les lobules. La veine centrale du lobule est souvent entourée dans un anneau bien développé de tissu conjonctif. L'intensité de la réaction est variable: parfois simple accentuation du tissu conjonctif périportal, elle peut constituer de véritables bandes irrégulières de sclérose réunissant entre eux les espaces portes voisins. Le *reticulum* se colore comme du collagène et forme un véritable « travail de filet » autour des cellules hépatiques. Quelques néo-canalicules biliaires apparaissent au contact des travées conjonctives. Un caractère important de la réaction du tissu conjonctif est sa durée; l'infiltration inflammatoire débute très tôt, souvent avant le dixième jour, la réticulose commune vers le vingtième jour; souvent après le trente-cinquième jour, alors que le parenchyme a repris son aspect normal, l'infiltration cellulaire, la prolifération collagène persistent en s'atténuant.

Donc, à côté des images classiques de dégénérescence de la cellule noble du foie, il existe au cours de l'ictère catarrhal une remarquable participation inflammatoire et proliférative du tissu de soutien.

2) Dans quelques-unes des publications que nous venons d'examiner, il importe de noter que l'atteinte parenchymateuse est souvent très légère à côté des phénomènes inflammatoires frappant le mésenchyme. La lecture de l'observation de GASKELL, de la première des observations de DUPUY, de certaines des constatations de ROHOLM et IVERSEN laisse à penser que la première est bien discrète par rapport à l'intensité de la seconde pour être considérée sans hésitation comme responsable de l'ictère.

Quatre biopsies, dont trois publiées par WESSEL en 1925, l'autre par SCHLEGEL, en 1926, montrent la même disproportion; bien que les auteurs concluent au rôle primordial de l'hépatite parenchymateuse lorsqu'il s'agit d'expliquer le mécanisme de l'ictère, nous nous croyons autorisé à nous étonner de la discrétion de la dégénérescence cellulaire dans ces cas.

— WESSEL étudie neuf ictères bénins, survenus au cours d'une véritable petite épidémie, avec un cas net de contagion. Certains caractères cliniques méritent d'être notés: existence d'une sensibilité hépatique parfois très accusées, absence de dissociation pigmento-cholalique dans les urines. L'intervention a été pratiquée dans ces neuf observations; elle a montré l'absence de calcul, de dilatation des voies biliaires, l'existence d'une adénopathie biliaire. Trois biopsies ont été pratiquées, l'une au soixante-cinquième jour d'un ictère catarrhal prolongé amélioré puis suivi de rechute, l'autre vingt et un jours après le début d'un ictère dont la durée n'excéda pas

deux semaines, la troisième au vingt-cinquième jour d'un ictère catarrhal qui guérit ensuite rapidement.

Dans tous ces cas, l'architecture lobulaire est conservée; on note la présence de quelques cellules hépatiques modifiées, surtout à la périphérie du lobule; elles sont augmentées de volume, souvent à deux noyaux et présentent quelques granulations graisseuses, par endroits elles compriment les espaces inter-trabéculaires. L'infiltration leucocytaire, de lymphocytes plus que de polynucléaires, siège au niveau des espaces portes autour des vaisseaux et pénètre dans les intervalles des travées. Variable dans son développement, cette infiltration est surtout notée dans le premier et le troisième cas; elle s'accompagne d'un certain développement du tissu conjonctif. La cholestase intra-cellulaire est notée dans ces observations.

L'auteur conclut au rôle de l'hépatite parenchymateuse dans la détermination de l'ictère mais elle serait pour lui secondaire à l'irritation due à l'hépatite intestinale.

SCHLEGEL rapporte l'observation d'un homme de vingt-cinq ans atteint d'ictère catarrhal avec foie légèrement sensible. Au quatorzième jour, l'intervention est pratiquée, montre l'existence d'un gros foie avec des voies biliaires normales, sans calcul; toutefois, il existe un peu d'œdème péritonéal du pédicule, un certain épaississement de la paroi de la vésicule. Le drainage cholédocien et la cholécystostomie ont été suivis de la guérison. De l'examen histologique l'auteur conclut à l'hépatite interstitielle, devant l'importante infiltration de plasmocytes et de cellules rondes; c'est à titre tout à fait accessoire qu'il note la dissociation de quelques cellules hépatiques, la coloration défectueuse de certains noyaux. Dans le même travail, SCHLEGEL rapporte encore deux cas identiques par l'aspect clinique et histologique; il conclut en rapportant

l'ictère à un processus dégénératif du parenchyme hépatique par l'intermédiaire des communications canaliculo-interstitielles; il admet pourtant que l'hépatite et la cholangite sont dues ici à la propagation par voie lymphatique d'une affection gastro-intestinale initiale.

3) Nous avons encore relevé dans la littérature médicale trois observations où les constatations anatomiques ne notent que l'inflammation interstitielle, descriptions relatées sous les noms de cholangie ou d'angiocholite. De tels faits présentent dans notre étude un intérêt considérable mais il nous est permis de regretter l'imprécision avec laquelle certains d'entre eux sont étudiés au point de vue clinique et anatomique et en rendent ainsi l'utilisation difficile.

Dans une étude critique sur la cholangie dans l'ictère catarrhal, EPPINGER relate en 1929 l'observation d'un ictère infectieux fébrile à paratyphique B au cours duquel l'épreuve de la galactosurie était négative. A l'intervention les voies biliaires sont normales, le pédicule hépatique est le siège d'une lymphangite autour de la veine porte. La biopsie montre l'intégrité des cellules hépatiques, l'infiltration lymphoïde des espaces portes comprimant les canalicules biliaires qui sont dilatés au niveau des travées.

FRANGENHEIM rapporte la même année le résultat d'une biopsie qui montre une « angiocholite intra-hépatique » avec stérilité de la bile vésiculaire. Il s'agissait d'un ictère catarrhal prolongé ayant duré trois mois et qui fut opéré devant la menace d'une aggravation; le foie était modérément hypertrophié et sensible. L'intervention fut une cholécysto-gastrostomie et montra l'hypertrophie du foie qui était gorgé de bile, de coloration verdâtre; les voies biliaires extra-hépatiques étaient normales, sans calcul. Dans la même étude, FRANGENHEIM cite six obser-

vations d'ictère catarrhal ayant évolué vers la guérison et qu'il attribue à l'atrophie subaiguë du foie, deux autres observations d'angiocholite intra-hépatique, enfin deux cas dans lesquels il décrit une infiltration périportale sans lésions de la cellule hépatique ou des voies biliaires.

— Une autopsie au huitième jour d'un ictère du type catarrhal mort accidentellement a montré à HURST et SIMPSON une exsudation inflammatoire à la périphérie des lobules et un aspect normal des voies biliaires intra-hépatiques.

Dans son livre sur les ictères, CHABROL tient compte de ces diverses observations dans lesquelles l'inflammation du tissu interstitiel peut expliquer la cholémie. Reprenant la description de l'infiltration leucocytaire des espaces lymphatiques et sanguins qui entourent la travée de REMAK, il insiste sur le rôle de la cellule de Kuppfer, de la prolifération des éléments réticulo-endothéliaux du foie.

4) De ces aspects de l'hépatite interstitielle, nous tenons à rapprocher les modifications des espaces lymphatiques qui ont été décrites dans l'ictère catarrhal en l'absence de réactions cellulaires interstitielles.

C'est ainsi qu'EPINGER, dans la description de l'inflammation séreuse, signale la distension des espaces de Disse, identique à celle qu'il obtient expérimentalement chez le chien par l'action de l'histamine, à côté des lésions dégénératives centro-lobulaires.

CAROLI insiste également sur la distension des espaces intertrabéculaires, le décollement des cellules de Kuppfer de la travée hépatique par un liquide d'œdème au niveau des mêmes espaces lymphatiques de Disse, il voit dans la distension hydropique des travées un substratum essentiel de l'ictère catarrhal, plus important peut-être que la nécrose centro-lobulaire et les points de rupture canaliculo-interstitielle qu'elle entraîne.

De l'ensemble des faits que nous avons relevés dans le dossier déjà important que comporte le chapitre anatomo-pathologique de l'ictère catarrhal, la conclusion s'impose d'elle-même : l'inflammation des tissus interstitiels est fréquente, associée ou non à l'hépatite parenchymateuse.

Quels sont, des éléments du mésenchyme, ceux qu'elle atteint électivement ? Quelle est son importance physiopathologique ? Autant de questions que nous nous efforcerons d'élucider maintenant.

IV. — ETUDE DES TISSUS INTERSTITIELS DU 1

A) ETUDE ANATOMIQUE.

Les espaces portes représentent dans le foie la portion la plus importante du tissu interstitiel et c'est d'eux que se détachent les éléments qui serviront d'ossature, d'architecture au lobule; la capsule de Glisson constitue l'armature de l'espace porte à l'intérieur duquel on trouve les ramifications de la veine porte, de l'artère hépatique, le canal biliaire interlobulaire tapissé par un épithélium cubique et des filets nerveux.

Du canal biliaire de l'espace porte se détache un conduit qui présente un renflement, l'ampoule précapillaire. Celle-ci est la réunion des capillaires biliaires qui ont formé la partie axiale des travées hépatiques voisines. Nous l'avons vu, ce capillaire ou canalicule biliaire intra-lobulaire est un espace tubuleux qui chemine entre les deux rangées de cellules hépatiques d'une travée et insinue entre celles-ci quelques diverticules; il n'a pour paroi que l'exoplasme de ces cellules qui le bordent.

D'autre part, l'espace porte détache entre chaque travée un système capillaire qui anastomose les branches de la veine porte et de l'artère hépatique avec la veine centrale du lobule. Les parois de ces capillaires constituent un système lacunaire formé par les cellules étoilées de Kupffer. Entre celles-ci et les cellules de la travée existe un espace virtuel décrit par Disse et dont nous reverrons l'importance. Entre tous ces éléments courent les fibres « grillagées » de réticuline qui constituent le véritable tissu de soutien de la travée hépatique.

Il nous faut envisager maintenant l'aspect de la circu-

lation lymphatique au niveau du lobule. C'est peut-être parmi les constituants du tissu interstitiel du foie celui qui nous intéresse le plus sous l'angle des réactions pathologiques étudiées. Autrefois avec TEICHMANN et MAC GILLAVRY, on admettait que les voies lymphatiques prenaient leur origine au niveau des lobules du foie. BRISSAUD décrivait en 1909 un réseau d'origine autour des veines sus-hépatiques et de leurs branches centro-lobulaires. De ce réseau se détachaient des gaines lymphatiques remontant à contre-courant le long des capillaires sanguins intra-lobulaires vers les vaisseaux lymphatiques des espaces portes puis les ganglions du hile du foie. Il remarquait d'ailleurs que ces gaines lymphatiques n'avaient pas de parois propres. Actuellement, après les travaux de HERRING et SIMPSON, de LEE, avec ROUVIERE, on admet la conception suivante: les vaisseaux lymphatiques du foie prennent leur origine dans des «radicelles» toujours péri-lobulaires qui cheminent dans les expansions de la capsule de Glisson au niveau des espaces interlobulaires. Le réseau est drainé par les vaisseaux lymphatiques des espaces portes vers le hile du foie. D'autre part il existe un autre système constitué par un réseau cheminant dans les parois des veines centrales du lobule pour former des troncs plus importants autour des veines sus-hépatiques. Entre ces deux systèmes existent des communications interlobulaires; celles-ci sont faites d'espaces lymphatiques péri-vasculaires, sans paroi propre et DISSE a bien décrit ce système lacunaire, espace réticulé situé entre les cellules de Kuppfer et les cellules de la travée hépatique.

Il était indispensable, nous semble-t-il, de rappeler l'anatomie de la circulation lymphatique du lobule du foie, celle de son tissu interstitiel avant d'étudier les lésions dont ils sont le siège.

B) ETUDE EXPERIMENTALE: LES LESIONS EXPERIMENTALES DU TISSU INTERSTITIEL DU FOIE.

Certains auteurs ont voulu comparer les lésions de l'ictère catarrhal à celles que l'on pouvait obtenir chez l'animal grâce à diverses variétés d'agression morbide, toxiques ou autres. D'autres ont tenté de reproduire un processus cirrhotique. Enfin, les lésions produites chez l'animal par le dépôt au contact des filets sympathiques à destinée viscérale de substances irritantes ou toxiques ont été l'objet d'une minutieuse étude de la part de REILLY et de ses collaborateurs.

A la lecture de ces multiples protocoles expérimentaux, il est possible de constater la fréquence avec laquelle la réaction mésenchymateuse est notée, fort variable dans son intensité, ses aspects, ses rapports avec la lésion parenchymateuse. Nous en donnerons quelques exemples particulièrement frappants.

a) C'est ainsi qu'EPINGER observe par l'intoxication au formiate d'allyl une nécrose de la zone péri-portale du lobule mais aussi une exsudation plasmatique dans la même région à laquelle s'ajoutent rapidement la formation d'importantes infiltrations cellulaires et de tissu conjonctif. Nous avons vu les conclusions auxquelles il aboutit: la rétention biliaire dans l'ictère catarrhal est due à la compression des précapillaires par l'œdème et l'inflammation.

— WEATHERFORD, en 1935, dans ses recherches sur les lésions produites par le choc anaphylactique prolongé chez le chien constate un gonflement nuageux des cellules hépatiques mais insiste sur les modifications des tissus interstitiels et des espaces lymphatiques du foie qu'il observe; les cellules de Kupffer, l'endothélium des vais-

seaux sont le siège d'une prolifération intense; l'espace porte, le sinusoīde intertrabéculaire, la veine centrale du lobule sont le siège d'une grosse infiltration de poïnucléaires, de lymphocytes, d'histiocytes libres.

b) Dans l'ordre de l'étude expérimentale des cirrhoses VILLARET, BERTRAND, JUSTIN-BESANÇON et EVEN obtenaient en 1932 par le nitrate de cobalt des altérations parenchymateuses portant d'abord sur l'appareil mitochondrial puis sur les cellules elles-mêmes, altérations associées à la réticulose puis à la sclérose. Ils notent accessoirement l'existence d'une très légère infiltration de type lymphocytaire au cours du deuxième mois.

— En 1925, FEUILLÉ relate le résultat de ses expériences portant sur l'intoxication par l'acide chromique intra-veineux ou sur le choc péptonique chez le chien. Nous ne retiendrons pas maintenant les conclusions auxquelles il aboutit sur le rôle exclusif de l'afflux leucocytaire dans la formation de la sclérose consécutive pour nous borner à l'exposé de ses constatations objectives. Le « flux leucopathique », l'infiltration lymphocytaire se produisent avec une extrême rapidité, en quelques heures au plus, au niveau des espaces portes puis atteignent la gaine de la veine centro-lobulaire et enfin les espaces intertrabéculaires. Cette infiltration refoule et écrase les canalicules biliaires, comprime les travées hépatiques qui, d'après l'auteur, restent normales. La sclérose apparaît vite, du cinquième au septième jour, au niveau du siège de flux leucopathique, c'est-à-dire au niveau des voies lymphatiques de l'espace porte et des gaines entourant les veines centro-lobulaires.

b) Les recherches de REILLY ont inspirées la thèse de BROCARD sur les hépatites d'origine sympathique; elles ont un intérêt considérable par l'importance des vues

nouvelles qu'elles nous ouvrent dans le domaine de la physio-pathologie des hépatites.

Par injections périsplanchniques droites ou gauches de faibles quantités d'huile phosphorée ou d'alcool, ils obtiennent constamment une hyperplasie importante du système réticulo-endothélial au niveau des cellules de Kuppfer et une congestion active avec dilatation des capillaires lobulaires qui compriment les travées. A ces deux réactions fondamentales s'associent en proportions variables, parfois intriquées, bien plus souvent isolées, sans aucun parallélisme entre elles, des altérations parenchymateuses d'autre part.

L'atteinte du tissu noble peut être une dégénérescence grasseuse, cytolytique (image de clarification cellulaire) ou atrophique, parfois même une nécrose de la cellule hépatique. Les modifications interstitielles sont des infiltrations de cellules rondes, d'aspect lymphoïde, autour des espaces portes, parfois en foyers formant alors de véritables îlots lympho-conjonctifs. La prolifération du tissu collagène peut aller jusqu'à réaliser une véritable sclérose,

L'expérimentation rejoint donc ici les constatations histologiques dans l'ictère catarrhal pour montrer la fréquence de lésions du tissu interstitiel au cours de l'agression du foie par une cause morbide quelconque. Nous tenterons maintenant d'établir la relation qui peut exister entre cet aspect anatomique et le tableau d'ensemble de l'ictère catarrhal au cours duquel on le constate.

V. — L'HEPATITE INTERSTITIELLE ICTERIGENE

A) CARACTERES CLINIQUES, BIOLOGIQUES ET ANATOMIQUES.

Clinique. — Nous basant à la fois sur l'observation que nous rapportons plus haut et sur celles relevées dans la littérature médicale, il nous est possible de décrire l'aspect clinique réalisé. Il s'agit dans l'ensemble de l'ictère catarrhal le plus banal; dans notre observation la phase pré-ictérique est marquée non seulement par les troubles digestifs habituels mais encore par des manifestations telles que l'éruption urticarienne, les arthralgies invoquées par certains auteurs en faveur de la théorie anaphylactique de l'atteinte hépatique. Nous les retrouvons également signalés dans l'observation de KLEMPERER, KILIAN et HEYD. La jaunisse se présente sous l'aspect le plus classique, avec une durée variable; le plus souvent elle n'excède point trois semaines ou bien elle réalise par sa persistance un mois ou plus, et cette éventualité semble assez fréquente, un ictère catarrhal prolongé (cas de KLEMPERER, KILIAN et HEYD, de LENEGRE, ALBOT et DUPUY, certains des cas de ROHOLM et IVERSEN, première observation de WESSEL, de FRANGENHEIM, la nôtre également).

Dans quelques-uns des cas dont nous avons fait état, l'absence de dissociation rétentionnelle entre les pigments et les sels biliaires est explicitement notée; trois cas de WESSEL, le nôtre signalent la présence d'acide cholalique dans les urines en même temps que celle du pigment biliaire.

Les mêmes observations, ainsi que celles de FRANGENHEIM, de SCHLEGEL, de KLEMPERER, KILIAN et HEYD si-

gnalent l'existence d'une hépatomégalie discrète, déjà perçue cliniquement ou constatée à l'observation; fait plus digne d'intérêt, dans ces observations le foie est sensible spontanément ou à la palpation.

Si l'on en excepte un des cas non détaillés de FRANGENHEIM où l'affection a présenté une évolution fatale, ceux de HURST et SIMPSON, de MORGAN et BROWN, de GASKELL dans lesquels la mort accidentelle au cours de l'ictère a permis l'autopsie, toutes ces observations ont présenté le caractère bénin habituel de l'ictère catarrhal.

Biologie. — Sous l'angle de l'exploration fonctionnelle du foie, l'épreuve de la galactosurie est positive dans les cas rapportés par DUPUY, négative dans l'un de ceux d'EPPINGER et dans le nôtre.

Anatomie pathologique.

— Insistons sur les constatations macroscopiques que le chirurgien a pu faire dans quelques-unes de ces observations au cours de l'exploration opératoire: WESSEL note l'existence d'une adénopathie biliaire, EPPINGER d'une dilatation lymphatique autour de la veine porte, SCHLEGEL d'un œdème du pédicule hépatique, d'un certain épaississement de la paroi vasculaire. BERGERET, dans notre cas, a constaté une infiltration œdémateuse autour du canal cystique et du pédicule hépatique.

Nous pouvons nous demander si ces altérations ne sont pas dues à une inflammation lymphatique des voies biliaires extra-hépatiques associées à une lésion identique des mêmes voies biliaires dans la profondeur de l'organe; nous le verrons en effet, ces lésions d'hépatite interstitielle nous semblent mériter le nom de lymphangite péri-portale.

— Histologiquement, l'image lésionnelle est d'une remarquable constance dans tous les cas que nous avons

rapportés et en reprendre la description détaillée serait s'exposer à d'inutiles répétitions. Il est toutefois nécessaire d'insister sur sa précocité; elle existe déjà dans des cas où la mort est survenue sous une influence étrangère ou tout au moins au début de l'ictère catarrhal (troisième jour dans l'observation de GASKELL), dès la première semaine dans les biopsies-aspirations de ROHOLM et IVERSEN.

Avec ces deux auteurs nous lui décrirons deux périodes successives. — La première, dans les deux semaines initiales de l'évolution, est marquée par l'infiltration de cellules rondes dans les espaces portes, polynucéaires et surtout lymphocytes et mononucléaires. — C'est le développement du tissu conjonctif qui marque la deuxième période; nette vers la fin du premier mois, la sclérose est précédée par la prolifération de la réticuline et semble succéder à l'infiltration cellulaire qui persiste encore en s'atténuant. Elle en partage la topographie péri-portale et inter-lobulaire. A la réaction inflammatoire, assez banale dans ses caractères, s'associent à peu près toujours la prolifération des cellules de Kuppfer, parfois l'hépatite parenchymateuse.

Il ne s'agit point ici d'angiocholite: l'intégrité parfaite des canaux biliaires est la règle. Les vaisseaux, artère et veine de l'espace porte, ne participent pas non plus au processus inflammatoire. Celui-ci siège en plein espace porte ainsi que dans son voisinage immédiat et pénètre dans le lobule au niveau des espaces vasculaires intertrabéculaires. Ce caractère topographique, associé à l'aspect histologique des cellules qui objectivent la réaction semblent plaider en faveur de son origine lymphatique et nous a conduit à la décrire, avec le Professeur LOEPER, sous le nom de lymphangite péri-portale.

B) *Mécanisme de l'ictère.*

Plusieurs hypothèses sont possibles lorsqu'il s'agit d'expliquer la physio-pathologie de l'ictère au cours de cette hépatite interstitielle.

1) D'abord, il faut admettre la fréquente association d'une hépatite parenchymateuse et nous en avons déjà cité plusieurs exemples. D'ailleurs il est bien exceptionnel de constater l'atteinte isolée du parenchyme dans les affections du foie comme l'ictère catarrhal ou les cirrhoses. L'inflammation mésenchymateuse associée permet d'admettre, avec FIESSINGER et ALBOT, qu'il s'agit toujours d'une hépatite sans qu'il soit utile de faire une distinction entre l'hépatite et l'hépatose comme le voudrait ROSSLE.

Sous l'angle de l'ictère catarrhal, une question se pose : de ces deux altérations, l'une de la cellule noble, l'autre du tissu de soutien, laquelle est la première en date ? Pour les partisans de l'hépatite parenchymateuse, l'atteinte de la cellule hépatique est primitive et conditionne ensuite l'inflammation interstitielle qui n'est qu'un phénomène secondaire. On le voit, nous sommes bien près des discussions auxquelles a donné lieu le mécanisme histo-pathologique des cirrhoses. Mais on peut avec tout autant de vraisemblance admettre que le tissu interstitiel est le premier lésé et conditionne ensuite par irritation de voisinage, par propagation de l'inflammation la dégénérescence de la cellule noble ; WESSEL admet cette succession. La précocité des images d'hépatite interstitielle dans certains des cas que nous venons d'étudier pourrait également plaider dans ce sens.

Quoi qu'il en soit, lorsque l'épreuve de la galactosurie est positive, lorsque l'histologie l'affirme, il n'y a pas lieu

de nier l'atteinte parenchymateuse et on peut penser alors que l'ictère en relève directement. Qu'on invoque un trouble fonctionnel cellulaire de la sécrétion biliaire ou le mécanisme de la dislocation trabéculaire, la conception pathogénique de l'ictère catarrhal est celle admise de nos jours par la majorité des auteurs.

2) Tout l'intérêt de notre travail réside dans les cas où précisément l'atteinte parenchymateuse est discrète ou nulle et ne peut être considérée comme la cause première de l'ictère. Rappelons que ces observations sont celles où l'histologie révèle un aspect normal de la cellule hépatique, où la galactosurie, lorsqu'elle a été pratiquée, a donné une élimination normale, ni accrue, ni prolongée. Le deuxième cas d'EPPINGER et notre observation en sont deux exemples.

Comment, dans ces conditions, pouvons-nous envisager les relations entre les lésions anatomiques et les symptômes, entre l'hépatite interstitielle et l'ictère ? Deux mécanismes se présentent alors à l'esprit qui peuvent également en rendre compte. Notons d'ailleurs que l'un ou l'autre nous semblent pouvoir être à juste titre incriminés même lorsque l'atteinte mésenchymateuse s'associe à la nécrose centro-lobulaire.

a) Le système réticulo-endothélial, véritable mésenchyme actif, participe constamment aux lésions inflammatoires que nous avons décrites. La prolifération des cellules de Kuppfer paraît être d'une remarquable fréquence.

De plus en plus c'est à la cellule étoilée du foie que les physiologistes, après les travaux de LOWIT, de POPPER, de FLORENTIN, font jouer le rôle primordial à la fois dans l'érythrophagie et dans la biligenèse. Il est donc possible d'envisager, avec CHABROL, l'intervention du tissu réti-

culo-endothélial hépatique dans la détermination de la cholémie au cours de l'ictère catarrhal; au processus hémolytique s'adjoint peut-être un élément rétentionnel, une compression des canalicules biliaires par les cellules de Kupffer largement tuméfiées.

b) Sans nier l'importance du facteur kuppférien il nous paraît plus juste d'incriminer l'infiltration inflammatoire cellulaire, la lymphangite péri-portale dont nous avons vu la fréquence et l'importance au cours de ce chapitre.

Il est permis de penser qu'une telle réaction inflammatoire des espaces lacunaires lymphatiques puisse comprimer les voies biliaires intra-hépatiques. Comme EPINGER, qui localise l'« inflammation séreuse » au niveau des mêmes espaces lymphatiques, nous pensons que c'est précisément à la hauteur des ampoules pré-capillaires, à la hauteur des tubes collecteurs des canalicules biliaires de travées voisines que s'exerce cette compression; cette zone fragile de l'arbre biliaire se trouve être en contact intime avec la circulation lymphatique; il est aisé de remarquer qu'à ce niveau le processus inflammatoire présente son plus grand développement.

Nous en arrivons à conclure que l'hépatite interstitielle dans l'ictère catarrhal n'est qu'une des modalités de la compression des voies de l'excrétion biliaire; il s'agit là d'un ictère par rétention assez particulier par le siège intra-hépatique, microscopique et diffus de l'obstacle. Ainsi s'expliquent certaines particularités du tableau clinique, la présence d'une hépatomégalie sensible à la palpation, de cholalurie associée à la cholurie. L'hépatite interstitielle peut être isolée ou s'associer à l'atteinte parenchymateuse et dans cette éventualité, les épreuves du fonctionnement hépatique, celle de la galctosurie en particulier confirment l'adultération de la cellule noble.

Il nous a paru du plus haut intérêt de décrire ce processus lymphangitique qui peut être envisagé, nous semble-t-il à la base de certains ictère catarrhaux. Constaté au cours des examens histologiques de plus en plus nombreux dans cette affection, il permet de rendre compte de certaines particularités symptomatiques, il est à lui seul capable d'expliquer le mécanisme de l'ictère, enfin il est aisé de rattacher à la lymphangite intra-hépatique l'inflammation discrète que les chirurgiens ont parfois remarqué au niveau du pédicule et du hile du foie.

C) RAPPORTS ENTRE L'HEPATITE INTERSTITIELLE ET LES AUTRES LESIONS HEPATO-BILIAIRES DECRITES DANS L'ICTERE CATARRHAL.

— Nous avons déjà suffisamment insisté sur les relations qui peuvent exister entre elles et l'*hépatite parenchymateuse*. Rappelons en quelques mots qu'elles peuvent être constatées isolément, en parfaite indépendance ou au contraire s'associer; dans cette dernière éventualité, deux points fort délicats resteraient à élucider: quel est le premier atteint de ces deux tissus, le mésenchyme ou le parenchyme ? Quel est celui dont l'altération conditionne la symptomatologie de l'affection, l'ictère en particulier. Nous devons avouer que l'état actuel de nos connaissances ne permet pas encore de répondre à ces interrogations:

— *La cholangie*, telle que la décrivent NAUNYN, puis UMBER, peut paraître assez voisine de notre lymphangite péri-portale. Elle ne semble pas avoir une individualité bien précise et les cas qui ont reçu cette étiquette relèvent à nos yeux soit d'une hépatite interstitielle soit d'une angiocholite.

— *L'angiocholite* avec ou sans périangiocholite de

GILBERT, l' « espace-portite » de DOMINICI ne sauraient être confondues avec les faits que nous étudions. L'absence d'altération histologique du canal biliaire dans ceux-ci, leur importance dans ceux-là permettent aisément la distinction.

— *La cholédocite, la pancréatite* ont été rendues responsables de certains ictères catarrhaux; nous ne chercherons pas à nier la réalité de cette interprétation. Il nous semble plus intéressant de faire remarquer que l'inflammation de la voie biliaire principale ou de la tête du pancréas peuvent fort bien coexister avec une lymphangite péri-portale intra-hépatique. Nous avons vu qu'un trait d'union pouvait exister entre ces trois termes sous la forme d'une inflammation lymphangitique du pédicule hépatique. C'est la même trainée lymphangitique que nous voyons invoquer dans les cholécysto-pancréatites si bien étudiées jadis dans la thèse de Mlle MAUGERET, élève de THIROLOIX.

D'ailleurs certains auteurs, notre maître le Professeur agrégé CHABROL en particulier, envisagent volontiers l'ictère catarrhal sous l'aspect d'une obstruction de la bile par atteinte diffuse de tout l'arbre biliaire. L'inflammation lymphangitique de l'atmosphère cellulaire autour des voies biliaires intra-hépatiques que nous décrivons s'associe volontiers à une même lymphangite des voies extra-hépatiques: elle réalise ainsi une lésion fort voisine diffusée sur toute la hauteur des voies excrétrices depuis leurs origines les plus hautes jusqu'à leur terminaison.

— *La gastro-duodénite* décrite par BROUSSAIS, STOKES, MAYO-ROBSON peut-elle avoir quelques rapports avec l'hépatite interstitielle telle que nous la décrivons ? Il est fort probable qu'elle doit préexister à tout ictère catarrhal: les signes digestifs de la période prodromique, la fréquence de l'intoxication alimentaire dans l'étiologie sont des arguments de la plus haute valeur.

Il nous semble toutefois difficile d'admettre, comme les contemporains de VIRCHOW ou de GILBERT parlaient d'une angiocholite ascendante, une lymphangite rétrograde conduisant l'infection du tube digestif enflammé dans la profondeur de la glande hépatique. Il est plus aisé d'invoquer une étape sanguine : l'inflammation gastro-duodénale gagne par la veine porte les parois des capillaires, les cellules de Kuppfer puis les espaces lymphatiques. C'est à un processus voisin que FLINT rapporte les hépatites satellites des cholécystites lithiasiques.

Nous pouvons ainsi envisager la succession des faits qui permet de concevoir l'hépatite interstitielle ictéri-gène. L'infection, spécifique ou non, l'intoxication, souvent alimentaire conditionnent une irritation gastro-duodénale. Celle-ci peut accessoirement libérer quelques bases aminées toxiques responsables de manifestations dites anaphylactiques, urticaires, arthralgies ou migraine. Surtout elle exalte le microbisme intestinal latent et la veine porte charrie l'inflammation jusqu'aux capillaires intertrabéculaires. Par l'intermédiaire des cellules de Kuppfer, le système lymphatique du foie est touché par le processus inflammatoire et réagit brusquement par la prolifération leucocytaire et la mobilisation des histiocytes. Puis à l'infiltration cellulaire succèdera la prolifération conjonctive. La compression des canalicules biliaires est la conséquence de cette lymphangite péri-portale et conditionne l'ictère, un ictère par rétention.

L'hépatite peut ne pas rester contournée aux éléments conjonctif et la cellule noble est alors lésée dans la zone centrale du lobule, la plus fragile, mais aussi d'une manière diffuse. Par la dislocation trabéculaire, par la cholo-thrombose elle intervient alors pour une part difficile à préciser dans le mécanisme de la cholémie.

Que le processus inflammatoire persiste et entretienne

l'irritation de la cellule hépatique, ou que, pour une cause plus ou moins évidente, celle-ci soit fragilisée, c'est l'évolution vers l'atrophie aiguë du foie, vers l'ictère grave.

Ou bien, sans retentissement très considérable sur le parenchyme, la réaction lymphangitique tarde à se résorber, la prolifération du tissu collagène s'installe et persiste; la compression des voies biliaires ne cède pas et l'affection revêt alors l'aspect de l'ictère catarrhal prolongé.

Il ne s'agit là que d'hypothèses aisément critiquables mais qui nous semblent présenter une certaine cohérence et ont l'avantage de se modeler sur les faits constatés. Il faut souhaiter que de nouvelles observations viennent, dans l'avenir, appuyer de leurs arguments cliniques, biologiques et anatomiques cette conception nouvelle de la pathogénie de l'ictère catarrhal.

(Il resterait encore à envisager dans ce chapitre l'avenir de la prolifération conjonctive; elle rétrocede et disparaît complètement dans la majorité des cas, mais il y a peut-être lieu d'étudier le rôle qu'elle peut jouer dans l'apparition ultérieure d'une cirrhose; c'est un problème que nous étudierons plus loin).

D) TRAITEMENT.

Il est nécessaire d'envisager maintenant sous l'angle de la thérapeutique le concept de l'hépatite interstitielle ictérogène.

— A première vue c'est à l'arsenal anti-infectieux qu'il serait logique de s'adresser dans une maladie lymphangitique. Les classiques prescriptions de salicylate de soude, de benzoate de soude ou d'uroformine, par voie buccale ou endo-veineuse ne semblent guère avoir d'in-

fluence; il est permis de douter avec SPECHT et ROSENTHAL, avec CHABROL de leur pouvoir bactéricide en territoire hépatique ou biliaire. Peut-être pouvons-nous espérer une plus grande efficacité des produits sulfamidés dont la récente introduction a déjà si profondément révolutionné la thérapeutique des maladies virulentes. Leur action remarquable dans les lymphangites périphériques nous conduirait à les utiliser dans les lymphangites viscérales. Nous n'avons encore aucune expérience à ce sujet et il ne s'agit là que d'une hypothèse qui mériterait certaines tentatives prudentes.

— L'influence de l'opothérapie hépatique n'a jamais paru bien grande sur l'évolution de l'ictère catarrhal et la théorie que nous avançons n'est pas de nature à lui donner une base logique.

— Le drainage des voies biliaires a souvent été utilisé dans l'ictère catarrhal et nous avons vu les défenseurs de la rétention faire de son efficacité un de leurs premiers arguments. Trois méthodes en ont été proposées: — l'emploi de substances cholérétiques et principalement du déhydrocholate de soude par voie veineuse (SCHLEGEL, CHABROL), — le tubage duodénal surtout utilisé dans les formes prolongées par HARVIER et BRULE, — enfin le drainage chirurgical dont la cholécystostomie représente, selon BERARD et MALLET-GUY, « l'expression la plus élevée » en même temps que la plus fréquemment utilisée. Le mode d'action de ces divers procédés est aisé à concevoir lorsqu'il s'agit d'une cholédocite, moins évident pour qui invoque l'hépatite parenchymateuse.

Plusieurs interprétations hypothétiques tentent d'expliquer la coïncidence entre la guérison de l'ictère et l'acte thérapeutique sans faire intervenir un état pathologique des voies biliaires; faut-il parler, avec SCHLEGEL, d'une excitation de la sécrétion biliaire par le drain comme la sonde urétérale semble faire reprendre la diu-

rèse dans l'anurie réflexe ? **DIVIS, JIRI** et **SLANINA, BARUK** croient au rôle de la soustraction d'une bile altérée, riche en substances toxiques. A la lumière des travaux récents de **REILLY** et **BROCARD**, il faut peut-être incriminer une action neuro-végétative liée au traumatisme opératoire; il serait permis de concevoir qu'une simple laparotomie exploratrice ait pu être suivie de la guérison clinique.

C'est à un même intermédiaire vaso-moteur qu'en appellent **CAROLI** et **STOOPEN** lorsqu'ils étudient l'effet de l'acte chirurgical dans leurs « œdèmes anaphylactiques du foie », à moins qu'on ne puisse expliquer ici l'action du drainage par la diminution de la tension intra-hépatique qu'il entraînerait.

Dans le cadre de l'hépatite interstitielle, l'efficacité du drainage, médical, instrumental ou opératoire, ne nous semble guère plus facile à admettre; pour les uns, le drainage a été suivi de la guérison rapide d'un ictère qui persistait parfois depuis longtemps; pour les autres il ne semble influencer ni le cours de la bile ni l'évolution qui se fait ultérieurement vers la guérison et c'est l'éventualité que nous avons observée. D'ailleurs, comment ne pas remarquer que l'efficacité d'un acte thérapeutique est bien difficile à juger dans une affection aussi régulièrement suivie de guérison spontanée que l'ictère catarrhal ?

— En résumé, la notion d'hépatite interstitielle ne nous apporte pas d'arguments en faveur de telle ou telle directive dans le traitement de l'ictère catarrhal sauf peut-être en ce qui concerne les médications anti-infectieuses. Combien serait plus fertile en résultats de cet ordre la découverte du virus spécifique de l'affection, si tant est qu'il existe !

TROISIEME PARTIE

L'HEPATITE INTERSTITIELLE DANS D'AUTRES AFFECTIONS DU FOIE

I. — HEPATITE INTERSTITIELLE ET AUTRES AFFECTIONS ICTERIQUES

L'atteinte mésenchymateuse systématiquement recherchée semble être d'une remarquable fréquence dans nombre d'affections qui lèsent la glande hépatique. Cette constatation n'est pas pour surprendre aujourd'hui où l'anatomie pathologique nous enseigne que les modalités réactionnelles des tissus et des viscères sont à la vérité peu nombreuses vis-à-vis d'influences pathogènes fort variées. Ce sont d'ailleurs toujours les mêmes images que nous constaterons : infiltration inflammatoire probablement lymphangitique par des cellules rondes des espaces portes, des fentes interlobulaires et des espaces intertrabéculaires ; c'est là une réaction initiale, précoce, aiguë et plus tard la sclérose, la prolifération de la réticuline et du tissu collagène caractérisent l'atteinte interstitielle.

A) ICTERES INFECTIEUX FEBRILES. — Très proche parent de l'ictère catarrhal, l'ictère infectieux fébrile peut montrer un tel aspect. Une observation de CHABROL, BROCC

et PORIN en fournit un bel exemple: il s'agit d'un ictère infectieux fébrile prolongé rapporté à un germe anaérobie isolé dans le sang mais non identifié; le foie est gros, la galactosurie très importante dans les deux premiers échantillons. L'intervention a lieu au cinquantième jour de la jaunisse et montre l'aspect normal des voies biliaires; une biopsie et une cholécystostomie sont pratiquées et la guérison semble la conséquence du drainage chirurgical. Les auteurs ont rapporté ce cas à la cholédocite devant l'abondante débâcle de bile noire après l'intervention mais nous ne pouvons nous empêcher de relever les constatations histologiques qui accompagnent l'observation: à côté d'une hyperplasie centro-lobulaire en îlots des cellules hépatiques, l'intensité de l'hépatite interstitielle est remarquable; les espaces porto-biliaires sont le siège d'une sclérose accentuée dont les faisceaux de fibres collagènes s'étendent jusqu'à la veine sus-hépatique; la trame scléreuse présente une infiltration abondante d'éléments mononucléés, enfin les cellules de Kupfer sont nombreuses et bien visibles.

Il s'agit là d'un aspect identique à celui que nous avons vu si souvent au cours de l'ictère catarrhal.

B) ICTERES GRAVES. — Bien que peu fréquente, l'atteinte mésenchymateuse se voit aussi dans le groupe des atrophies aiguës, subaiguës, voire sub-chroniques du foie, à la vérité l'hépatite interstitielle paraît ici au second plan en regard de l'intensité des lésions dégénératives et nécrotiques centro-lobulaires.

Dans l'atrophie jaune aiguë du foie, TROISIER note l'infiltration inflammatoire et la dilatation lymphatique, CHABROL et BUSSON la présence de cellules rondes dans les espaces intertrabéculaires du centre du lobule et la réaction lympho-conjonctive des espaces portes avec intégrité du canal biliaire. C'est encore CHABROL, avec COTTET,

qui décrit une infiltration importante d'éléments inflammatoires jeunes dans une atrophie sub-chronique du foie.

Mais il s'agit là de constatations bien rares; l'absence de toute hépatite interstitielle est expressément notée par exemple dans une observation d'atrophie subaiguë due à FIESSINGER et ALBOT.

L'inconstance des images lésionnelles mésenchymateuses, leur faible degré en regard de la dégénérescence centro-lobulaire interdisent de leur attribuer une part importante dans la physio-pathologie des ictères graves. Interprétées lorsqu'elles existent comme une réaction seconde, de remplacement, d'irritation au niveau des foyers de nécrose cellulaire, il s'agit peut-être de la manifestation histologique initiale de la maladie; l'atteinte parenchymateuse lui serait alors secondaire, très intense en raison d'une fragilité anormale de la cellule noble; de toute façon c'est cette dernière qui répond à elle seule de l'ensemble du tableau clinique.

C) HEPATITES SATELLITES DES CHOLECYSTITES CHRONIQUES. — Les biopsies hépatiques pratiquées au cours des interventions motivées par une lithiasé biliaire ou une cholécystite chronique nous permettent d'étudier un aspect fort intéressant de l'hépatite interstitielle.

FLINT publie en 1930 les résultats anatomiques fournis par cinquante interventions pour cholécystite; pour chaque cas, deux biopsies sont pratiquées à distance l'une de l'autre. L'hépatite diffuse existe dans les trois cinquièmes du matériel étudié; à côté des altérations parenchymateuses, l'auteur décrit une infiltration de cellules rondes au niveau des espaces portes entourant les petits canaux biliaires intacts et dont il admet le siège dans les espaces et les canaux lymphatiques.

Il s'agit là, à notre sens, d'une véritable lymphangite

péri-portale; nous avons vu plus haut que l'auteur lui attribue une origine hématogène par l'intermédiaire des cellules de Kuppfer. Il admet qu'elle peut jouer un rôle dans la pathogénie de l'ictère, lorsqu'il existe, par la compression des petits canaux biliaires à côté des lésions cellulaires parenchymateuses.

ALBOT et CAROLI décrivent des lésions identiques du mésenchyme sous les noms d'hépatite interlobulaire, de réaction du tissu interstitiel du lobule. Pour eux la réaction inflammatoire du tissu lymphatique de l'espace porte est secondaire à l'hépatite parenchymateuse hématogène; ils décrivent à celle-ci des degrés variables allant des altérations les plus minimales de quelques cellules hépatiques dans les hépatites légères anictériques, infra-cliniques aux lésions dégénératives massives centro-lobulaires des hépatites ictérigènes graves, mortelles, de la lithiase biliaire. La dislocation de la travée hépatique explique, à leurs yeux, le mécanisme de la cholémie.

Sans reprendre les descriptions qui en ont été données par d'autres auteurs, TIETZE et WINKLER en particulier, nous nous bornerons à constater que, comme dans l'ictère catarrhal, il existe une atteinte lymphangitique du tissu de soutien qui mérite d'être prise en considération.

D) CIRRHOSSES BILIAIRES. — Il n'est pas jusqu'au syndrome de Hanot dans lequel on ne puisse faire une part importante à l'hépatite interstitielle. Malgré les multiples travaux qu'a suscité cette affection depuis la description de HANOT les études de GILBERT et la thèse de LEREBoullet, elle reste mystérieuse et les discussions sont loin d'être éteintes autour de son mécanisme physio-pathologique.

Ne peut-on soupçonner ici l'existence d'une « lymphangite périportale » associée à la prolifération kuppferienne et à la sclérose diffuse ? Certaines observations

récentes avec contrôle biopsique nous semblent plaider en sa faveur. COYON, AUBERT et Mlle BRUN décrivent des abcès miliaries prédominant dans les espaces portes faits de lymphocytes, de plasmocytes et de quelques macrophages. FIESSINGER, THIEBAUT et ALBOT, sur deux biopsies successives d'un même cas, constatent une infiltration considérable de mononucléaires qu'ils situent dans les lacunes lymphatiques des espaces portes. Elle aboutit à de véritables nodules inflammatoires situés en plein espace de Kiernan autour des canaux biliaires intacts et débordant aussi sur la portion voisine des lobules. A la réaction des cellules de Kuppfer, à la réticulose intense et à la sclérose jeune s'ajoute encore une atteinte parenchymateuse discrète. Les auteurs font jouer un rôle de tout premier plan à la cholo-thrombose dont ils constatent de belles images.

CHABROL, avec COTTET et HAMBURGER, parle de réaction interstitielle qu'il rattache non point à une angiocholite ou à une lymphangite mais à une périvascularite de l'espace porte. En 1935, MAY, ALBOT et DEBRAY sont frappés par l'intensité de l'hyperplasie des cellules de Kuppfer et l'importance des îlots lympho-conjonctifs en l'absence d'angiocholite et d'altération marquée des travées hépatiques; ils soulèvent l'hypothèse d'une atteinte mésenchymateuse primitive dans laquelle le système réticulo-endothélial jouerait un rôle de premier plan.

Nous n'apportons pas ici l'appoint de constatations personnelles dans les diverses maladies ictériques que nous venons de passer en revue; aussi bien nous bornons-nous à signaler la nécessité d'étudier certaines affections telles que l'ictère infectieux, l'hépatite ictérigène de la cholélithiasse ou la maladie de Hanot sous l'angle de l'hépatite interstitielle. Il s'agit, à nos yeux, d'une hypothèse de travail qui peut être fructueuse plus que d'acquisitions rigoureusement démontrées.

II. — HEPATITE INTERSTITIELLE ET CIRRHOSE

Le rôle de l'hépatite interstitielle dans les cirrhoses du foie pourrait paraître plus aisé à étudier; malgré la fréquence des cas et la profusion des examens anatomiques, l'incertitude plane toujours sur ce point. La complexité des lésions, l'obscurité de l'étiologie et du mécanisme physio-pathologique rendent compte de ces difficultés; l'abondance des essais, toujours infructueux, de classification en est la meilleure preuve.

A) LA LÉSION INITIALE DES CIRRHOSES.

Nous nous bornerons à rappeler que l'hépatite interstitielle a été décrite par de nombreux auteurs comme le *primum movens* histologique des cirrhoses (KIERNAN, CARSWELL, BUDD). Après que BRAULT eut fait justice de la classification de CHARCOT et GOMBAULT en cirrhoses à point de départ veineux pour les unes et biliaires pour les autres, c'est au niveau du tissu noble du foie que la plupart des auteurs ont localisé les lésions premières.

NOEL et ROSIER montrent, par une étude attentive de l'histo-physiologie de la cellule hépatique, que la première atteinte se localise sur le chondriome des cellules péri-portales, zone de fonctionnement permanent, de plus grande fragilité cellulaire. Ils admettent que la lésion conjonctive, accessoire, est toujours secondaire au fléchissement épithélial tandis que la région centro-lobulaire montre des phénomènes de suppléance, d'hypertrophie compensatrice. Après eux MARTIN et CROZAT apportent leurs expériences de choc anaphylactique chez le cobaye qui plaident dans le même sens.

Bientôt se trouve érigée avec les travaux de FIESSINGER, dans sa thèse puis avec ses élèves, ALBOT en particulier, la conception de l'histogenèse des hépatites cirrhotiques qui prévaut à l'heure actuelle: l'altération parenchymateuse péri-portale ouvre la scène suivie par le stade décrit sous le nom d'hyperergie lobulaire généralisée; à la clarification des cellules du lobule s'associe la réaction interstitielle faite de réticulose, d'infiltration lympho-conjonctive, plus tardivement, de sclérose. Enfin, les foyers d'hyperplasie et de dégénérescence, centro-lobulaires et péri-portaux, le développement de la sclérose caractérisent le stade d'asymétrie lésionnelle, de remaniement structural du foie.

Seul, en 1925, FEUILLÉ émet une opinion basée sur les études poursuivies depuis sa thèse inaugurale sur les flux leucopathiques. Pour lui les cirrhoses, comme les autres scléroses viscérales, sont indépendantes de l'état des cellules nobles; une « dyscrasie » de nature fort variable, toxique ou infectieuse, produit une infiltration lymphocytaire au niveau des espaces portes, au voisinage des canalicules biliaires. Les voies lymphatiques sont, d'après l'auteur, le siège de cet afflux de cellules rondes, afflux très précoce obtenu expérimentalement en quelques heures, voire quelques minutes après l'agression morbide tandis que la sclérose lui succède dans les jours qui suivent. La cytolyse parenchymateuse dans les régions moyenne et centrale du lobule est produite également par la dyscrasie mais il y a absence complète de parallélisme entre les lésions des cellules nobles et l'évolution de la sclérose.

La théorie de FEUILLÉ, rejetée par les défenseurs de l'hépatite parenchymateuse, n'en reste pas moins intéressante à considérer et ses flux leucocytaires nous paraissent fort voisins de la lymphangite péri-portale que nous avons décrite.

B) HEPATITE INTERSTITIELLE DANS LES CIRRHOSSES EXPERIMENTALES.

Sans vouloir prendre partie dans la discussion autour de la nature précise des lésions initiales dans les hépatites et les cirrhoses, nous désirons insister sur l'importance primordiale du tissu interstitiel dans le cours de ces affections. L'expérimentation a montré, sinon son rôle de premier plan, du moins sa réalité. A côté des travaux de FEUILLE, nous rappellerons ceux de VILLARET et ses élèves, de REILLY et BROCARD déjà cités. Nous retiendrons surtout les conclusions auxquelles s'arrête BROCARD dans la remarquable étude des hépatites d'origine sympathique qu'il a donnée dans sa thèse et dont nous avons fait déjà mention au chapitre de l'ictère catarrhal.

C) PLACE DE L'HEPATITE INTERSTITIELLE DANS LE REMANIEMENT LESIONNEL.

L'importance qu'elle nous semble avoir dans l'incessant remaniement lésionnel des hépatites chroniques mérite une étude plus complète. L'observation des faits nous apprend que la cirrhose poursuit son évolution malgré la suppression de l'agression morbide qui a conditionné le début même des lésions. Le caractère fondamental est connu depuis fort longtemps, bien étudié tant sous l'angle des nouveaux symptômes que la clinique enregistre dans le cours de la maladie cirrhotique que sous l'angle des modifications histologiques dont l'expérimentation fait la preuve. Or, il nous paraît relever, pour quelques-unes de ces manifestations, de poussées d'hépatite interstitielle.

C'est encore à l'obligeance de notre Maître le Profes-

seur LOEPER que nous devons l'observation suivante, recueillie dans son service à l'hôpital Saint-Antoine; elle illustre particulièrement bien ces faits:

Madame L..., âgée de 35 ans, est hospitalisée salle Chauffard le 19 juillet 1940 en raison de l'aggravation progressive d'un état cirrhotique évident.

A la fin de l'année précédente la malade a maigri et perdu l'appétit. Ces troubles témoignent d'un état cirrhotique dont répond l'alcoolisme chronique accusé par l'interrogatoire de cette ouvrière d'usine. Un peu plus tard, au mois de février, un écrasement accidentel des doigts de la main droite motive une injection de sérum anti-tétanique. Elle ne donne lieu à aucun accident sérique mais six à huit jours après des troubles digestifs apparaissent, ainsi qu'une asthénie importante. Quelques jours encore et un ictère franc s'installe qui va persister jusqu'à la mort. L'inappétence fait place à l'anorexie tandis que le ventre augmente de volume. Parallèlement l'amaigrissement progresse en catastrophe et se chiffre par une perte de poids de vingt-trois kilogrammes entre le début des accidents brutaux et l'entrée à l'hôpital.

L'examen montre une teinte ictérique des téguments, un œdème mou et discret des membres inférieurs, une ascite avec légère circulation collatérale. Le foie est augmenté de volume, dur, de consistance granuleuse; la rate est largement perceptible.

La constatation radiologique d'une aorte large, opacifiée et déroulée avec gros ventricule gauche, la notion de six fausses couches dans les antécédents, une réaction de Kahn légèrement positive permettent de penser à une syphilis ignorée qui a pu jouer un rôle à côté de l'alcoolisme dans le développement de la cirrhose.

A la base droite on note un épanchement pleural discret. Le liquide d'ascite, à formule lymphocytaire, contient quinze grammes d'albumine au litre. Les urines, peu abondantes, montrent des pigments et des sels biliaires et une notable quantité d'urobiline.

La cholestérolémie est de 1 gr. 36 au litre, l'azotémie de 0 gr. 44.

C'est dans un tableau fébrile avec une courbe de température oscillant entre 38° et 39° depuis le premier jour de l'hospitalisation que la malade meurt après un mois de séjour à l'hôpital, le 19 août 1940.

L'autopsie permet de vérifier le diagnostic de cirrhose. Le foie, augmenté de volume, pèse 2 kg. 070 ; il est dur, de teinte chamois, crisse sous le couteau à la coupe. La rate est grosse, gorgée de sang et pèse 600 grammes.

Compte rendu histologique :

Cirrhose ancienne, très morcelante mais dont la topographie annulaire est encore par endroits reconnaissable. Les bandes fibreuses laissent entre elles des flots infimes de tissu hépatique.

Dans ces flots les cellules restantes du parenchyme hépatique sont parfois groupées en vestiges de lobules hépatiques, tantôt en fragments découpés des trabécules. Parfois les deux processus d'enveloppement progressif et de morcellement s'associent pour réaliser une cirrhose réticulée et presque monocellulaire.

Dans le tissu conjonctif adulte se voient, de place en place, quelques cavités vasculaires remplies de sang, un très grand nombre de néo et de pseudo-canalicules biliaires, parce qu'on reconnaît à la fois la persistance des canaux biliaires anciens et la transformation progressive de banderoles de cellules hépatiques en cellules d'aspect biliaire.

Ce qui semble faire la caractéristique de cette lésion hépatique, déjà si accentuée, c'est la présence dans presque tout le foie, en bordure des travées conjonctives et même dans leur intérieur de traînées ou d'ilots de cellules rondes, lympho-conjonctives, toutes mononucléées. Parties du tissu conjonctif, elles se dirigent vers la partie conservée du lobule voisin et y réveillent une prolifération conjonctive et réticulaire, même une formation de nouveaux vaisseaux, probablement lymphatiques.

En résumé, une femme de 35 ans présente une cirrhose bien compensée et des antécédents d'alcoolisme,

peut-être aussi de syphilis. Une injection de sérum anti-tétanique déclenche l'apparition d'un ictère avec ascite, œdème des jambes, fièvre et asthénie considérable; tous ces troubles progressent puis entraînent la mort six mois après. L'histologie montre l'association à une cirrhose typique, de date ancienne, d'une infiltration inflammatoire plus récente qui semble ranimer le processus scléreux ancien en s'associant à la prolifération des cellules de Kupffer, de la réticuline et du tissu collagène.

De tels faits, et il serait aisé d'en multiplier les exemples, permettent d'invoquer l'altération mésenchymateuse à la base de certains aspects du remaniement lésionnel des cirrhoses comme des accidents évolutifs qui le traduisent aux yeux du clinicien.

Il ne s'agit pas ici de rejeter le rôle que les poussées d'hépatite parenchymateuse peuvent jouer dans le remaniement des lésions. On peut admettre, avec FIESSINGER, la sécrétion par la cellule parenchymateuse lésée d'« hépatotoxines ». Ces substances seraient responsables à la fois de la persistance évolutive, malgré la suppression du facteur toxique initial, des modifications incessantes des lésions anatomiques et des poussées évolutives.

Que ces hépatotoxines hypothétiques soient ou non l'expression d'une réalité, l'évolution par à-coups de la dégénérescence parenchymateuse est un substratum anatomique suffisant à nombre d'accidents intercurrents des cirrhoses: ascite, œdèmes, ictères, troubles digestifs, douleurs, hémorragies, tous symptômes qui paraissent isolés ou groupés sous les noms de syndromes ictéro-ascitique, ictéro-œdémateux, hémorragico-ascitique par exemple.

Mais à côté de la poussée d'hépatite parenchymateuse, il faut faire une large place aux épisodes congestifs, inflammatoires dont le tissu de soutien du lobule est le siège. Dans l'observation que nous rapportons, l'étude

histologique montre un bel exemple d'infiltration récente des travées scléreuses organisées, anciennes par de nombreuses cellules lympho-conjonctives. La constatation d'un tel aspect au terme d'un accident ictérique et fébrile à début brusque, apparu après injection de sérum de cheval nous permet de rattacher entre eux les faits étiologique, clinique et anatomique: les albumines étrangères introduites dans l'organisme ont provoqué l'apparition d'une infiltration inflammatoire des tissus interstitiels et de la périphérie des lobules. Celle-ci n'est-elle pas responsable des accidents observés cliniquement ? Par analogie avec les faits étudiés dans l'ictère catarrhal, nous pensons pouvoir répondre affirmativement à cette question et parler encore ici de lymphangite péri-portale, responsable de certains aspects du remaniement lésionnel des cirrheses.

*L'HEPATITE INTERSTITIELLE
EST UN SUBSTRATUM IMPORTANT
DU REMANIEMENT LESIONNEL DES CIRRHESSES*

1) ETIOLOGIE.

Dans notre cas nous avons vu l'introduction parentérale d'albumines étrangères provoquer la poussée mésenchymateuse. De multiples causes morbides sont, à coup sûr, capables d'infiltrer le tissu interstitiel, les travées scléreuses denses d'une cirrhose adulte et de provoquer ainsi certains accidents qui émaillent l'évolution clinique.

Il faudrait donc étudier sous cet angle les conséquences cliniques et histologiques des intoxications survenant au cours des cirrheses. Les intoxications alimentaires ou médicamenteuses susceptibles d'exalter le microbisme di-

gestif et de provoquer une gastro-duodénite nous semblent surtout devoir attirer l'attention. Principalement les infections dans leur diversité et leur multiplicité doivent être retenues. Leur action néfaste chez les cirrhotiques est bien connue et nous les voyons fréquemment déclencher chez eux une aggravation brusque des symptômes préexistants ou l'apparition de nouvelles manifestations. Un rhume, une simple grippe, un abcès, n'importe quelle infection aiguë peuvent en être responsables.

Il y aurait dans l'étude des accidents cliniques et des bouleversements infligés au tissu interstitiel du foie au cours des cirrhoses sous ces divers facteurs la matière de longs développements.

2) CLINIQUE.

Les manifestations cliniques survenant à titre d'accidents au cours des cirrhoses et qui peuvent être rattachées au remaniement lésionnel sont fort variées.

L'ictère, en dehors des cirrhoses ictérigènes, en est l'éventualité la plus intéressante. Il a été l'objet de nombreux travaux parmi lesquels il convient de citer la thèse de SIGUIER qui donne une excellente étude clinique de ces ictères francs, à début brusque, intercurrents. Avec SIGUIER, nous admettons volontiers qu'il s'agisse d'un ictère catarrhal greffé sur un organisme dont le foie est déjà prédisposé par la cirrhose. Or, les constatations histologiques que nous avons faites dans notre cas nous permettent de penser que l'hépatite interstitielle ou mieux la lymphangite péri-portale est responsable de l'ictère.

Comme nous l'avons dit en étudiant l'ictère catarrhal du sujet sain, l'ictère du cirrhotique serait dû, lui aussi, pour certains auteurs, à un virus particulier. Le remaniement lésionnel de la cirrhose relèverait alors d'un virus ictérigène spécifique. D'autre part certains pensent que

les affections cirrhotiques sont le fait d'un virus cirrhogène plus que celui d'une intoxication alcoolique prolongée qui n'aurait plus qu'un rôle favorisant ou adjuvant. Il est même permis de se demander, avec CHABROL et COTTET par exemple, s'il n'y a pas identité entre virus cirrhogènes et virus ictériques.

Si l'ictère peut relever d'une poussée d'hépatite interstitielle déclenchée par une cause intercurrente, banale ou spécifique, au cours d'une cirrhose, il nous semble qu'on puisse invoquer un processus identique à l'origine des douleurs, de la fièvre, des poussées œdémateuses. Leur apparition rapide ou brutale, leur évolution parfois dramatique, parfois résolutive, dans d'autres cas traînante peut fort bien s'expliquer par une lymphangite viscérale. Rappelons que l'observation rapportée fait mention, à côté de l'ictère, d'œdèmes et de fièvre.

Nous ne pensons pas que l'inflammation du tissu interstitiel puisse rendre compte de certains accidents épisodiques greffés sur l'évolution des cirrhoses tels que les hémorragies, les poussées d'insuffisance hépatique grave si souvent terminales. L'atteinte, dans ces cas, des fonctions même de la cellule hépatique est évidente et seule l'hépatite parenchymateuse est susceptible de les expliquer. Tout au plus pouvons-nous supposer que l'inflammation interstitielle joue un rôle d'intermédiaire entre la cause déclenchante et la poussée dégénérative parenchymateuse.

Par analogie encore avec ce que nous a enseigné l'étude de l'ictère catarrhal, les troubles digestifs qui surviennent parfois sous un aspect brutal et inopiné chez les cirrhotiques nous paraissent relever d'une gastro-duodénite capable, dans un deuxième temps, de conditionner au niveau du foie l'altération du tissu interstitiel par un mécanisme inflammatoire ou chimique.

3) HISTOLOGIE.

Le microscope rend difficilement compte, dans les vérifications nécropsiques, du remaniement lésionnel des cirrhoses chez l'homme. Seules des biopsies ou des ponctions hépatiques répétées permettraient d'en montrer exactement les modalités.

Toutefois, comme dans notre observation, il est possible de rapporter certaines images à une cause intercurrente, précisément quand celles-ci portent en elles-même la signature de leur apparition récente. Une infiltration inflammatoire abondante, lorsqu'elle s'ajoute aux altérations parenchymateuses et à la sclérose ancienne et organisée d'une cirrhose préexistante, est une lésion jeune; on peut donc en faire la conséquence de l'agression morbide qui vient d'ajouter de nouveaux symptômes graves au tableau clinique.

Le siège de l'infiltration cellulaire de remaniement en bordure des travées scléreuses anciennes, à cheval sur la portion avoisinante du tissu lobulaire, permet de penser qu'il s'agit d'un processus lymphangitique tout comme dans l'ictère catarrhal. L'évolution se fera vers l'édification d'une sclérose supplémentaire. La prolifération de fibres collagènes nouvellement formées va contribuer à l'étouffement du tissu parenchymateux; l'atteinte directe de celui-ci par l'agent pathogène s'ajoutera au processus interstitiel pour réaliser le remaniement lésionnel.

En résumé, le remaniement très particulier des lésions cirrhotiques peut être dû dans une certaine mesure à l'inflammation du tissu interstitiel. Provoquée par des agressions morbides fort variables, infectieuses surtout, peut-être spécifiques dans bien des cas, l'inflammation du tissu de soutien est un des caractères histologiques de ce remaniement; il n'est pas douteux qu'elle puisse édifier

de nouveau du tissu scléreux et laisser après elle une trace supplémentaire sur le foie déjà lésé.

Parallèlement certains des « accidents » qui parsèment l'évolution des cirrhoses peuvent relever directement de ce processus, les ictères, les poussées œdémateuses, la fièvre, les douleurs par exemple.

Nous nous rendons compte de la fragilité de ces hypothèses; elles s'appuient plus sur l'analogie anatomo-clinique que nous avons constatée entre l'ictère catarrhal et le remaniement des lésions cirrhotiques que sur des constatations nombreuses. Nous n'en restons pas moins persuadé qu'une étude plus complète selon le plan que nous avons suivi serait susceptible de fournir à nos suppositions des arguments de grosse valeur.

III) RAPPORTS ENTRE ICTERE CATARRHAL ET CIRRHOSE

Au terme du présent travail, il reste à examiner l'importance que peut avoir la notion d'hépatite interstitielle dans l'étude des relations entre ictère catarrhal et cirrhose. C'est là une question fort discutée mais dont la solution serait susceptible d'éclairer le problème de l'étiologie des affections cirrhotiques.

En France, la majorité des auteurs, avec FIESSINGER, pense que l'ictère catarrhal n'est jamais créateur d'hépatite sclérogène ascitique au même titre que l'alcool. Pour eux l'affection comporte bien dans son schéma histologique, à côté de l'hépatite parenchymateuse, une réaction interstitielle, des lésions mésenchymateuses non exceptionnelles, l'ictère catarrhal se présente même parfois sous un aspect pseudo-cirrhotique mais ils n'admettent pas la relation entre les deux affections.

Cette opinion n'est pas partagée par tous et certains auteurs tendent à admettre le rôle de l'ictère catarrhal dans le développement de la cirrhose. C'est particulièrement en Allemagne que cette thèse rencontre des partisans. SCHLEGEL admet que l'ictère catarrhal peut évoluer ultérieurement vers une cirrhose. Il en est de même pour EPPINGER, qu'il étudie l'ictère catarrhal sous l'angle de l'inflammation séreuse ou sous celui de l'hépatite parenchymateuse.

KLEMPERER, KILIAN et HEYD voient dans l'association d'hépatite centro-lobulaire d'une part, d'infiltration cellulaire et de prolifération conjonctive des espaces portes et des tissus interlobulaires d'autre part une image histologique susceptible de se transformer par la suite en un processus cirrhotique indiscutable. CHABROL et

COTTET, dans une observation déjà citée d'atrophie sub-chronique du foie émettent même l'hypothèse d'une infection ictérigène qui aurait donné ici, en plus de l'ictère, la prolifération du tissu interstitiel, la cirrhose jeune; habituellement le même virus donnerait un ictère catarrhal, mais les auteurs se demandent si ces virus ictérigènes ne sont pas également cirrhogènes.

Etudiant la question sous un autre aspect, ROHOLM et IVERSEN admettent eux aussi une infection spécifique responsable de l'ictère catarrhal. D'un côté ils insistent sur les aspects histologiques constatés tardivement au décours de certains ictères qui sont ceux d'une cirrhose au début. D'autre part l'intoxication alcoolique ne ferait que de préparer la route au virus de l'hépatite aiguë; sur le foie alcoolique, celle-ci sera plus fréquente, donnera plus volontiers lieu à une atrophie jaune aiguë ou à une évolution chronique vers la cirrhose. Pour eux les propriétés cirrhogènes de l'alcool ne sont pas le fait direct de son action toxique mais sont la conséquence d'une modification du terrain vis-à-vis de certains virus hépatotropes encore indéterminés.

C'est là tout le problème de l'étiologie des cirrhoses qui se trouve en discussion. La notion de ces virus spécifiques est susceptible de faire faire de grands progrès à ce chapitre; parmi eux certains sont peut-être des bactéries déjà connues, alors que la grande majorité d'entre eux sont encore purement hypothétiques. A l'heure actuelle, le rôle étiologique primordial de l'intoxication alcoolique ne peut guère être défendu. L'importance des altérations interstitielles, l'évolution sclérogène de la lymphangite intra-hépatique dans l'ictère catarrhal nous permettent de penser que cette affection laisse au niveau du foie un souvenir durable, susceptible de se transformer tôt ou tard sous l'influence d'un nouveau facteur pathogène en une véritable cirrhose. La notion d'un épisode

ictérique dans le passé des cirrhotiques mériterait d'être recherchée attentivement; une enquête approfondie pourrait donner à ce sujet des résultats utiles.

CONCLUSIONS

— L'inflammation des tissus mésenchymateux est une des modalités réactionnelles fréquentes de la glande hépatique. C'est une notion depuis longtemps acquise mais dont l'importance pathologique semble avoir été oubliée dans ces vingt à trente dernières années.

— Un des aspects de l'hépatite interstitielle présente les traits suivants :

1) C'est parfois une véritable lymphangite périportale. Les altérations ont la disposition topographique assignée aux lymphatiques du foie : espaces périvasculaires de Disse entre les travées, radicules d'origine dans les fentes interlobulaires, enfin vaisseaux lymphatiques des espaces portes. Elles respectent l'artère, la veine et le canal biliaire qui cheminent dans ces derniers.

2) La manifestation histologique initiale, remarquablement précoce, est une infiltration de cellules rondes, mononucléaires et lymphocytes, parfois polynucléaires donc de nature inflammatoire.

Les cellules de Kuppfer, macrophages représentant à la hauteur du foie le système réticulo-endothélial, participent au processus sous la forme d'une importante prolifération. Situées entre les circulations capillaires sanguine et lymphatique du foie, elles jouent très certainement un rôle capital dans la genèse de la réaction interstitielle. Elle paraît susceptible de transmettre aux espaces lymphatiques l'agent pathogène, infectieux ou toxique qui aborde le foie par voie sanguine artérielle ou veineuse.

Plus tard la sclérose succède à l'infiltration de cellules inflammatoires, conséquence directe de celle-ci.

3) L'hépatite interstitielle se retrouve aussi dans les études expérimentales :

L'injection à l'animal de formiate d'allyl ou d'ovalbumine, le dépôt de doses infimes de substances toxiques au contact des nerfs splanchniques la produisent isolée ou associée à d'autres altérations.

4) L'agent toxique ou infectieux responsable est apporté au foie par la circulation sanguine. La veine porte sert d'intermédiaire entre la gastro-duodénite et l'hépatite interstitielle qui en est la conséquence.

— L'étude anatomique de l'ictère catarrhal montre avec une relative fréquence l'image de la lymphangite périportale. A côté d'une observation inédite, la littérature médicale en fournit des exemples indiscutables.

— L'ictère catarrhal est un syndrome relevant d'altérations anatomiques variables :

1) La dégénérescence centro-lobulaire, affirmée par des arguments cliniques, biologiques et anatomiques est, de toutes, la plus fréquemment invoquée à l'heure actuelle. Un trouble du métabolisme de la cellule hépatique vis-à-vis du pigment biliaire, la dislocation trabéculaire ou la cholothrombose sont les mécanismes physio-pathologiques de l'ictère invoqués successivement par les défenseurs de l'hépatite parenchymateuse.

2) Une exsudation plasmatique hors des capillaires intertrabéculaires a été rendue responsable de l'ictère. Dans la théorie de l'inflammation séreuse, l'exsudation se ferait précisément au niveau des espaces lymphatiques. L'œdème du foie, au contraire, siègerait au niveau

de la cellule noble et serait de nature anaphylactique; l'observation que nous rapportons comporte l'urticaire et les arthralgies dans ses manifestations pré-ictériques, accidents invoqués en faveur de cette conception, alors que la biopsie a fait la preuve d'une lésion bien différente, la lymphangite périportale.

3) La conception de la cholédocite ictérigène fait de l'ictère catarrhal un accident mécanique de rétention biliaire, la dilatation des voies extra-hépatiques, plus encore les heureux résultats du tubage duodénal et les renseignements fournis par la cholécystostomie lui fournissent ses arguments.

4) La lymphangite périportale enfin peut être rendue responsable de l'ictère catarrhal.

La jaunisse semble ici de nature mécanique, liée à la compression des voies biliaires intra-hépatiques par l'inflammation lymphangitique au niveau des ampoules pré-capillaires fragiles. Cette constatation explique certains faits tels que la tuméfaction et la sensibilité du foie, l'absence de dissociation pigmento-cholalique, l'état normal des voies biliaires extra-hépatiques et la négativité de l'épreuve de galactosurie.

— La lymphangite périportale n'est pas le substratum anatomique unique de l'ictère catarrhal. Elle peut coexister avec l'hépatite parenchymateuse sans qu'on puisse dire quelle est de l'atteinte du tissu noble ou du tissu de soutien la première en date ni quelle est de ces deux lésions celle qui est directement responsable de l'ictère. Seule l'aggravation, l'évolution vers l'atrophie aiguë du foie sont à coup sûr le fait de la dégénérescence centrolobulaire.

L'association avec la cholédocite ou la pancréatite peut aussi bien être envisagée; la constatation opératoire

d'une inflammation sous péritonéale du hile ou du pédicule du foie n'est pas exceptionnelle et permet de soupçonner une atteinte diffuse lymphangitique de toute la hauteur de l'arbre biliaire.

— La lymphangite périportale existe dans les hépatites satellites de la lithias biliaire ou des cholécystites chroniques et dans le syndrome de Hanot. Son rôle dans la genèse de l'ictère au cours de ces affections mérite d'être discuté.

— Peut-être lésion initiale des cirrhoses, elle tient une place importante dans le remaniement incessant des lésions de celles-ci. Elle peut répondre à la fois de l'étiologie: une infection ou une intoxication intercurrentes, — des signes cliniques : poussées ictériques, œdémateuses, fébriles ou douloureuses, — enfin des modifications histologiques.

— La notion de lymphangite périportale et de son évolution sclérogène laisse supposer l'existence de rapports entre l'ictère catarrhal et les cirrhoses du foie.

— Cette étude nous a conduit, comme d'autres auteurs, à incriminer dans l'étiologie de l'ictère catarrhal un virus spécifique dont l'identification permettrait enfin une conception précise de cette affection encore si mystérieuse.

Vu
Le Doyen :
BAUDOUIN

Vu
Le Président de la Thèse :
LOEPER

Vu et permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté des Sciences
chargé des fonctions de Recteur de l'Académie de Paris
CH. MAURAIN

BIBLIOGRAPHIE

- ABRAMI. — Les ictères infectieux d'origine septicémique. L'infection descendante des voies biliaires. (*Thèse Paris 1910-11*).
- ADLER. — Der sogenannte Katarrhalische Ikterus : eine hepatocelluläre oder cholangene Leberkrankung. (*Congrès de Wiesbaden 1932 in Verhandlung d. deutsch. Gessellsch. für inn. Med. Kong.*, t. 44, 1932, p. 389).
- ALBOT. — Hépatites et cirrhoses. Masson 1931.
- ALBOT et CAROLI. — Les hépatites satellites des cholécystites chroniques. (*Annales d'Anat. Patho.*, t. 8, n° 3, mars 1931).
- ALBOT et THIEBAUT. — L'ictère par hépatite simple. (*Volume Foie in Encyclopédie Médico-Chirurgicale*).
- ANDERSEN (Th.). — The etiology of hepatitis epidemica (epidemic jaundice). (*Acta Med. Scand.*, t. 93, 1937, p. 209).
- ANDERSEN (Th.) et TULINIUS. — The etiology of hepatitis epidemica (epidemic jaundice). (*Acta Med. Scand.*, t. 95, 1938, p. 496).
- ASCHOFF. — Die Erkrankungen der steinfreien Gallenwege. (*Congrès de Wiesbaden, 1932* (v. Adler)).
- BARBER et OSBORN. — The morbid anatomy of a sporadic case of infective hepatic jaundice. (*Journ. of Path. and Bact.*, t. 39, Nov. 1939, p. 581).
- BERARD et MALLET-GUY. — Exploration fonctionnelle des voies biliaires et chirurgie. Masson, Paris 1922.

- Sur les données de la cholécystostomie dans les ictères infectieux. (*Presse Médicale*, 21 décembre 1932).
- BERGERET et CAROLI. — Contribution au traitement et au diagnostic radio-chirurgical des ictères par rétention. (*Documentaire Médical*, juin 1936).
- BOLGERT. — Lésions du pancréas et troubles fonctionnels pancréatiques. (*Thèse Paris* 1935; Masson).
- BRISAUD. — Le réseau d'origine des lymphatiques du foie. (*Progrès Médical*, 11 septembre 1909, p. 465).
- BROCARD. — Physio-pathologie de l'innervation hépatique. Les hépatites expérimentales d'origine sympathique. (*Thèse Paris* 1922).
- BRULE, COTTET (J.) et HAMBURGER. — Sur un type d'ictère prolongé avec hépatomégalie et splénomégalie, curable par tubages du duodénum. (*Presse Méd.*, 3 novembre 1934, p. 1713).
- BRULE, COTTET (J.) et NETTER. — Deux nouveaux cas d'ictère par cholédocite. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1^{er} Mars 1935, p. 370).
- BRULE, COTTET (J.). — Les troubles de la diurèse au cours des ictères. (*Presse Méd.*, 20 octobre 1938, p. 1265).
- CAROLI. — Les hépatites ictérogènes de la lithiase. (*Thèse Paris*, 1931).
- CAROLI et FERROIR. — L'urticaire et l'ictère catarrhal. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 29 mars 1935).
- Les prodromes de l'ictère catarrhal : urticaire et rhumatismes pré-ictériques; leur signification physio-pathologique. Synthèse, août 1935.
- Ictère grave sérique : atrophie grise aiguë du foie : biopsie; cholécystostomie : guérison. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 7 février 1938).
- La migraine pré-ictérique. Signification physio-pathologique. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 7 février 1938).

- Intolérance et ictère catarrhal. (*Ann. de Médecine*, t. 43, mai 1938).

CARRIE. — Les syndromes ictériques. Doin, 1930.

CHABROL et BUSSON. — A propos d'un cas d'ictère grave avec atrophie jaune aiguë du foie. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 23 octobre 1931).

CHABROL et COTTET. — A propos d'un cas d'ictère infectieux avec atrophie subchronique du foie. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 20 Mai 1932).

CHABROL, BROCCQ et PORIN. — Les enseignements de la cholécystostomie dans les ictères infectieux. (*Presse Méd.*, 6 juillet 1932).

CHABROL, COTTET et HAMBURGER. — A propos d'une cirrhose hypertrophique biliaire d'origine syphilitique. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 17 juin 1932).

- Les ictères. Masson, 1932.

CHABROL, CHARONNAT et BLANCHARD. — Le diagnostic biologique des ictères par la réaction sulfo-phospho-vanillique. (*Presse Méd.*, 13 février 1940, p. 177).

CHIRAY, ALBOT et BOSQUET. — Ictère catarrhal prolongé. (*Arch. Mal. App. Dig.*, t. 24, Nov. 1934, p. 905).

CHIRAY, ALBOT et DIERYCK. — L'épreuve des concentrations galactosuriques fractionnées, ses résultats dans les cirrhoses alcooliques du foie. (*Presse Méd.*, 2 février 1938, p. 169).

CHIRAY, MASCHAS et DUPUY. — L'atteinte des voies biliaires au cours de l'ictère catarrhal. (*Arch. Mal. App. Dig.*, t. 29, n° 1, 1940).

CHIRAY, MASCHAS et GERMOND. — La part du rein dans l'épreuve de la galactosurie provoquée. (*Presse Méd.*, 21 août 1940, p. 665).

COYON, AUBERT et Mlle BRUN. — A propos d'un cas de maladie de

- Hanot. (*Bull. et Mém. Soc. Hôp. Paris*, 28 décembre 1928, p. 1815).
- DOMINICI. — Des angiocholites et cholécystites suppurées. (*Thèse Paris*, 1893-94).
- DUPUY. — Les ictères catarrhaux. (*Thèse Paris*, 1939).
- EPPINGER. — Zur Pathogenese der Ikterus catarrhalis. (*Wien. Klin. Woch.*, 1908, p. 480).
- Über Ikterus catarrhalis und Naunyns Cholangie. (*Klin. Woch.*, 9 avril 1929, p. 679).
- Zur Pathogenese der sogenannten Ikterus catarrhalis. (*Med. Klin.*, 30 septembre 1932, p. 1379).
- EPPINGER, FALTITSCHKE, KAUNITZ et POPPER. — Über seröse Entzündung. (*Klin. Woch.*, 11 août 1934, p. 1137).
- Die Leberkrankheiten. (*Wien. Springer*, 1937).
- Akute Leberparenchymerkrankungen. (*Wien. Klin. Woch.*, 7 juillet 1939, p. 637).
- FEUILLIE. — Leucopathies, métastases, albuminuries, ictères leucopathiques. (*Thèse Paris*, 1908-1909).
- Scléroses aiguës et scléroses lentes. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 19 juin 1925, p. 921).
- FIESSINGER et RAVINA. — L'ictère toxique par les moules. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1924, p. 1351).
- FIESSINGER, OLIVIER et ALBOT. — Syndrome de Hanot et cirrhose biliaire. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 15 novembre 1929, p. 1318).
- FIESSINGER, THIEBAUT et DIERYCK. — La galactosurie provoquée. (*C. R. Soc. Biol.*, 20 juin 1931, p. 791).
- FIESSINGER et THIEBAUT. — Les concentrations galactosuriques fractionnées comme méthode d'exploration fonctionnelle du foie dans les ictères. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 6 novembre 1931, p. 960).

FIESSINGER, THIEBAUT et DIERYCK. — Les concentrations galactosuriques fractionnées. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 6 novembre 1931).

FIESSINGER, THIEBAUT et ALBOT. — Rapports entre les troubles de la fonction galactopexique et les lésions histologiques des hépatites. (*Annales de Méd.*, t. 31, mars 1932, p. 297).

FIESSINGER et LAUR (C.-M.). — La cholo-thrombose microscopique. (*Rev. Méd. chir. mal. foie*, 1933).

— Les reprises dans l'ictère apyrétique et leur gravité. La cataphylaxie hépatique. (*Ann. de Méd.*, t. 43, Mai 1938).

FLANDIN et VALLERY-RADOT. — Anaphylaxie sérique ictérigène. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 8 juillet 1921).

— Les réactions hépatiques au cours de l'anaphylaxie. (*Jour. méd. français*, mai 1930).

FLINT. — The association between gallbladder lesions and hepatitis in the human subject. (*Brit. med. Journ.*, 7 juin 1930, p. 1041).

FRANGENHEIM. — Die intrahepatische (hepatogene) Ikterus und seine Behandlung. (*Zentralbl. f. Chir.*, t. 56, 1929, p. 854).

GARNIER. — Les maladies du foie et leur traitement. Paris 1910.

GARNIER et REILLY. — Etude anatomique du foie dans la spirochètose ictéro-hémorragique chez l'homme. (*Arch. de Méd. Expér.*, t. 28, 1918-19, p. 228).

GASKELL. — Changes in liver in fatal case of epidemic « catarrhal » jaundice. (*Journ. of Path. and Bact.*, t. 36, Mars 1933, p. 257).

GILBERT et JOMIER. — La cellule étoilée du foie à l'état physiologique et à l'état pathologique. (*Arch. de Méd. Expér.*, t. 20, Mars 1908, p. 145).

GRAVES. — Clinical lectures on the practice of medicine, Dublin, 1864.

- HANOT. — Ictère par dislocation de la travée (ictère par obstruction intra-lobulaire. (*Semaine Méd.*, 11 décembre 1895, p. 521).
- HARVIER et ANTONELLI. — Ictère catarrhal prolongé. Traitement par le tubage duodénal au quatre-vingt-dixième jour. Guérison rapide. (*Paris Méd.*, 19 mai 1934, p. 420).
- HARVIER. — Sur le traitement de l'ictère bénin par le tubage duodénal. (*Ann. de Méd.*, t. 43, Mai 1938).
- HORTOLOMEI et PAVEL. — Document pour une nouvelle classification des ictères avec une contribution aux indications opératoires. (*Presse Méd.*, 15 mars 1933).
- IVERSEN et ROHOLM. — On aspiration biopsy of liver with remarks on its diagnostic significance. (*Acta med. Scand.*, t. 102, 1939, p. 1).
- JUNET (R. et W.). — Purpura hémorragique aigu chez une femme âgée. Transfusion, guérison. Ictère infectieux transmis par un donneur de sang. (*Revue méd. Suisse Romande*, n° 9, 25 juillet 1938, p. 537).
- KLEMPERER, KILLIAN et HEYD. — The pathology of « icterus catarrhalis ». (*Arch. of Path. and Lab. Med.*, novembre 1926, t. 2, p. 631).
- KLOTZ. — Les ictères par cholécite. (*Thèse Paris*, 1935).
- LEE. — On the lymph vessels of the liver. Contributions to Embryology. (*Carnegie Institution of Washington*, vol. XV, 1923, p. 65).
- LABBE et DOUMER. — L'épreuve de la cholalurie provoquée. (*Ann. de Méd.*, juillet 1923).
- LEMAIRE (A.). — Cirrhoses du foie. (Volume Foie in *Encyclopédie Médico-Chirurgicale*).
- LENEGRE, ALBOT et DUPUY. — Ictère catarrhal prolongé guéri à la suite d'une cholécystostomie. Données de la biopsie hépatique. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 10 mars 1939, p. 455).

LOEPER et SOULIE. — La participation du pancréas au syndrome d'ictère catarrhal. L'hépatopancréatite légère à type ictérogène. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 14 mars 1932, p. 308).

LOEPER, MOUGEOT et AUBERTOT. — Sur l'action vasculaire de quelques imidazols. (*C. R. Soc. Biol.*, 5 mai 1934).

LOEPER, PERRAULT et LESURE. — Syndrome histaminiques d'origine intestinale. (*Bull. Acad. de Méd.*, 27 novembre 1934).

LOEPER, LESURE, MOUGEOT et PARROD. — Recherche sur les imidazols. (*Progrès Méd.*, 23 mars 1935).

LOEPER. — De l'observation minutieuse à la spécificité clinique en séméiologie. Leçon inaugurale du Cours de Clinique médicale. 14 novembre 1935. *Progrès Médical*, 11 décembre 1935, n° 50).

LOEPER, MILLE RIOM, ROY et PERREAU. — Le déclenchement de certaines intoxications alimentaires. (*Bull. Acad. Méd.*, 31 mars 1936).

LOEPER et COTTET. — Les ictères aigus par rétention. (*Gaz. des Hôp.*, 9 septembre 1936).

LOEPER. — Les hépatites. Masson, 1937.

LOEPER, BERGERET, LEBRET et GEORGIADIS. — Lymphangite périorale à forme d'ictère catarrhal et à évolution sclérogène. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 19 juillet 1940).

MARTIN et CROIZAT. — Le foie dans les chocs et réactions anaphylactiques. (*Jour. Méd. Lyon*, 20 novembre 1927).

— Choc anaphylactique et cellule hépatique. (*C. R. Soc. Biol.*, 2 mars 1927 et 14 mai 1927).

— Modifications de la cellule hépatique au cours de l'anaphylaxie prolongée. (*C. R. Soc. Biol.*, t. 101, 1029, p. 1151).

MAUGERET (Mille). — Cholécystopancréatite. Essai de pathogénie. (*Thèse Paris*, 1908).

- MAY, ALBOT et DEBRAY. — Etude anatomo-clinique d'un cas de maladie de Hanot avec biopsie du foie. (*Presse Méd.*, 6 avril 1935).
- MUSSIO-FOURNIER, ROCCA et MONESTIER. — Anaphylaxie et vésicule biliaire. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 3 février 1928).
- MUTZNER. — Essai pathogénique sur l'ictère catarrhal et autres jaunisses. (*Presse Méd.*, Mai 1925, p. 1286).
- NOËL et ROSIER. — Application à l'étude des stades initiaux de la cirrhose de quelques données récentes relatives à l'histo-physiologie de la cellule et du lobule hépatiques des Mammifères. (*Presse Méd.*, 6 septembre 1924).
- PARTURIER. — Colique hépatique et choc colloïdologique. (*Presse Méd.*, 29 octobre 1924).
- PRIBAM. — Insuffisance hépatique pré et post-opératoire et son traitement préventif et curatif. (*Congrès de l'Insuffisance hépatique*. Vichy, 1937).
- ROGER et GARNIER. — Etat du foie dans l'érysipèle. (*Revue de Méd.*, 1901, p. 97).
- Des modifications anatomiques et chimiques du foie dans la scarlatine. (*Revue de Méd.*, 1900, p. 262).
- ROGER et BINET. — Traité de Physiologie, t. III (Foie), Masson, 1928).
- ROHOLM et IVERSEN. — Changes in the liver in acute epidemic hepatitis (catarrhal jaundice) based on 38 aspiration-biopsies. (*Acta Path. and Microb. Scand.*, t. 16, 1939, p. 427).
- ROSSEL. — Über die veran deruigen der Leber bei der Basedowschen Kandrker und ihre Bedeutung für die Entstehung anderer Organsklerosen. (*Virchows Arch.*, 1933).
- in Lubarsch henke Handbeich a Spez. (*Patho. Anat.*, 2/5 Julius Springer, Berlin 1930).
- ROUSSY. — Précis d'Anatomie pathologique. Masson, Paris 1933.

- ROUVIERE. — Les lymphatiques du foie, in Anatomie des lymphatiques de l'homme, Masson, 1932.
- ROVSING. — Weitere beiträge zur Pathogenese der Gallenstein Krankheiten. (*Acta Chir. Scand.*, 1924, p. 207).
- SCHIFF et SENIOR. — Study on 100 cases of jaundice with particular reference to galactose tolerance. (*Jour. of Amer. Méd. Assoc.*, t. 102, 22 décembre 1934, p. 1924).
- SCHLEGEL. — Die Chirurgie der degenerativen Leberkrankungen. (*Bruns Beitr. zur Klin. Chir.*, t. 136, 1926, p. 632).
- SCHRUMPF. — Un cas d'ictère « catarrhal » avec biopsie. (*Ann. d'Anat. Pathol.*, t. 9, 1932, p. 17).
- SOFFER et PAULSON. — Residual hepatic damage in catarrhal jaundice as determined by the bilirubin excretion test. (*Arch. of Int. Med.*, t. 53, n° 6, Juin 1934, p. 809).
- STOOPEN. — De l'ictère sérique à l'ictère catarrhal. (*Thèse Paris*, 1937).
- TROISIER, ALBOT et NETTER. — Ictère commun mortel (hépatite ictérogène maligne. Atrophie jaune aiguë du foie). (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 14 janvier 1938, p. 88).
- L'ictère commun, sa nature infectieuse. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 19 juin 1925, p. 921).
- UMBER et HEINE. — Experimentelle Studien zur Cholangiefrage. (*Arch. fur Exper. Pathol.*, t. 103, 1924, p. 329).
- Behandlung der Krankheiten der tieferen Gallenwege. (*Klinischer Vortrag Deutsche Mediz. Wochen*, t. 55, 27 décembre 1929, p. 2167).
- Erkrankungen der steinfreien Gallenwege und ihre Folgen. (*Congrès de Wiesbaden 1932* (v. Alder)).
- VABAY. — Etude pathogénique des œdèmes des hépatiques. (*Thèse Paris*, 1937).
- VEILL. — Ictère par rétention et tubage duodénal. (*Bruxelles Méd.*, Avril 1934, p. 342).

VILLARET et JUSTIN-BESANÇON. — Cirrhoses du foie. Volume Foie et voies biliaires in *Nouveau Traité de Médecine* de Roger-Widal-Teissier, Masson, 1928.

VILLARET, BERTRAND, JUSTIN-BESANÇON et EVEN. — Recherches sur les cirrhoses expérimentales (les cirrhoses cobaltiques. Cirrhose et hémolyse. Les étapes de la sclérose hépatique). (*Ann. de Méd.*, t. 31, mars 1932, p. 334).

VIRCHOW. — Uber das Vorkommen und die Ursachen des hepato-genen Subgondere des catarrhalischen Ikterus. (*Virchow Arch.*, t. 32, 1864, p. 117).

WESSEL. — Recherches sur l'hépatite à propos de quelques cas d'ictères opérés. (*Acta Chir. Scand.*, t. 58, 1925, p. 533).

WEATHERFORD. — Influence of anaphylactic shock on finer structure of liver in dog. (*Amer. Journ. of Pathol.*, t. 9, 1935, p. 611).

WIDAL et ABRAMI. — Ictère grave infectieux avec rétention et avec urémie sèche par azotémie. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 13 novembre 1908, p. 523).

— Les ictères. Volumine Foie et Voies biliaires in *Nouveau Traité de Médecine* Roger-Widal-Teissier. Masson, 1928.

TABLE DES MATIERES

	PAGES
Introduction	15
<i>Première partie : Conception moderne de l'ictère catarrhal.</i>	19
I) Clinique	19
II) Rappel des multiples théories pathogéniques	22
A) La cholédocite historique	22
B) L'hépatite historique	24
C) Position actuelle de la pathogénie de l'ictère catarrhal	26
1) L'hépatite parenchymateuse	26
a) Les bases modernes de l'hépatite	26
b) Le mécanisme de l'ictère par hépatite	32
2) La cholédocite	37
3) La cholangie	42
<i>Deuxième partie : L'hépatite interstitielle dans l'ictère catarrhal</i>	45
1) Observation	47
II) Caractères particuliers de l'observation	54
III) Les lésions d'hépatite interstitielle dans l'ictère catarrhal	57
IV) Etude des tissus interstitiels du foie	66
A) Etude anatomique	66
B) Etude expérimentale	68

V) L'hépatite interstitielle ictérigène	71
A) Caractères cliniques, biologiques et anatomiques.	71
B) Mécanisme de l'ictère	74
C) Rapports entre l'hépatite interstitielle et les autres lésions hépato-biliaires décrites dans l'ictère catarrhal	77
D) Traitement	80
<i>Troisième partie : L'hépatite interstitielle dans d'autres affections du foie</i>	
1) Hépatite interstitielle et autres affections ictériques ..	83
A) Ictères infectieux fébriles	83
B) Ictères graves	84
C) Hépatites satellites des cholécystites chroniques.	85
D) Cirrhoses biliaires	86
II) Hépatite interstitielle et cirrhose	88
A) La lésion initiale des cirrhoses	88
B) Hépatite interstitielle dans les cirrhoses expérimentales	90
C) Place de l'hépatite interstitielle dans le remaniement lésionnel	90
1) Etiologie	94
2) Clinique	95
3) Histologie	97
III) Rapports entre ictère catarrhal et cirrhose	99
<i>Conclusions</i>	103
<i>Bibliographie</i>	107